

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Дмитриев Максим Эдуардович

**Амино- и амидоалкилирование гидрофосфорильных
соединений**

(02.00.03 – органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
В.В.Рагулин

Черноголовка
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Актуальность работы.....	3
Научная новизна и практическая значимость результатов работы.....	4
Личный вклад автора.....	5
Публикация и апробация работы.....	5
Объем и структура работы.....	5
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
2.1. Реакция Кабачника-Филдса.....	7
2.2. Механизм реакции Кабачника-Филдса.....	8
2.3. Трехкомпонентная реакция Кабачника-Филдса.....	13
2.4. Двухкомпонентная реакция. Присоединение P-H и P-OSiMe ₃ эфиров (P ^{III}) к шиффовым основаниям.....	24
2.5. Реакции гидроксифосфинатов с аминами.....	28
2.6. Комплексообразующие свойства фосфорорганических аминокислот.....	29
2.7. Физиологическая активность фосфорорганических аминокислот и псевдопептидов.....	30
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	33
3.1. Синтез α-аминофосфиновых кислот из бис-триметилсилил гипофосфита.....	33
3.1.1. Стирол и шиффовы основания в качестве непредельной компоненты синтеза.....	33
3.1.2. Акрилаты и основания Шиффа в качестве непредельной компоненты синтеза.....	36
3.2. Изучение трехкомпонентной карбаматной версии реакции Кабачника-Филдса.....	38
3.2.1. Разработка новой методологии синтеза псевдо-пептидов.....	38
3.2.2. Синтез фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты.....	39
3.2.3. Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений.....	40
3.3. Изучение двухкомпонентной реакции гидрофосфорильных соединений с бискарбаматами.....	46
3.4.1. Вероятный механизм трехкомпонентной реакции взаимодействия альдегида, алкилкарбамата и гидрофосфорильного соединения.....	51
3.4.2. Реакция по типу Арбузова N-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных in situ трифторуксусным ангидридом.....	55
3.5. Синтез N-защищенных аминокислот из ацеталей. Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов.....	60
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	64
ВЫВОДЫ.....	106
СПИСОК РИСУНКОВ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Одним из приоритетных направлений развития современной органической химии является синтез и изучение свойств веществ, являющихся структурными аналогами природных соединений. Замена карбоксильной функции ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$) в молекуле аминокислоты на дигидроксифосфорильный фрагмент ($-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) является известным подходом к конструированию молекул аминфосфоновых кислот, обладающих широким спектром биологической активности. Другой подход заключается в замене одной пептидной связи ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$) в молекуле пептида на структурно изостерный негидролизуемый метилфосфорильный фрагмент ($\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2$) и приводит к фосфиновым кислотным псевдо-пептидам – структурным изостерам дипептидов. Эта процедура представляет собой имитацию переходного состояния гидролиза пептидной связи с тетракоординированным углеродным атомом, а также стабильную модель субстрата в переходном состоянии для некоторых биологических процессов с участием по крайней мере двух больших классов гидролитических ферментов, Zn – металлопротеиназ и аспарагиновых протеиназ. Разработка удобных методов синтеза фосфиновых кислотных изостеров пептидов – потенциальных ингибиторов ферментов, является актуальной проблемой в современной биохимии и органической химии.

Цель настоящей работы заключается в разработке новых методов введения в молекулу аминфосфорильной функции на основе модифицированной реакции Кабачника – Филдса.

Научная новизна и практическая значимость результатов работы

В ходе данного исследования впервые разработана процедура аминоалкилирования гидрофосфорильных соединений с образованием двух несимметричных фосфор-углеродных связей, которая заключается в постадийном присоединении силиловых эфиров трехвалентного фосфора *in situ* к различным непредельным соединениям по типу реакции Михаэля-Пудовика.

Предложен новый «амидный» вариант реакции Кабачника-Филдса с участием алкилкарбаматов, альдегидов и гидрофосфорильных соединений различного строения в уксусном ангидриде при комнатной температуре.

При проведении амидного (карбаматного) варианта реакции Кабачника-Филдса:

а) впервые обнаружены, выделены и идентифицированы *N,N'*-алкилиденбискарбаматы в качестве стабильных интермедиатов реакции,

б) исследовано взаимодействие гидрофосфорильных соединений с предварительно синтезированными бискарбаматами в среде уксусного ангидрида и других растворителях,

в) изучено влияние строения бискарбаматов и гидрофосфорильного компонента, а также кислотного катализа на протекание двухкомпонентной реакции.

Предложен новый механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, включающий стадию образования бискарбамата. Показано, что формирование фосфор-углеродной связи соединения происходит по типу реакции Арбузова с участием генерированных в условиях реакции *N*-(алкилоксикарбонил)иминиевого катиона и Р-ОАс производного трехвалентного фосфора из бискарбамата и гидрофосфорильного соединения соответственно.

Практическая значимость работы заключается в разработке удобных методов амино- и амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, которые позволяют значительно расширить структурный ряд синтезируемых α-аминофосфиновых псевдопептидов - потенциальных ингибиторов ферментов.

Предложена новая процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в органических растворителях, приводящая к *N*-защищенным псевдо- α,α' -дипептидам, труднодоступным с использованием других методов.

Личный вклад автора

Работа выполнена в Институте физиологически активных веществ РАН в рамках работ лаборатории фосфорорганических соединений и в дальнейшем в лаборатории элементоорганических биоизостеров. Все представленные в работе экспериментальные данные получены лично автором или при его непосредственном участии. Обсуждение полученных результатов проводилось совместно с научным руководителем.

Публикация и апробация работы

Основное содержание работы изложено в 6 статьях и 6 тезисах докладов конференций и симпозиумов. Отдельные результаты исследования были представлены и докладывались на Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), XV International Conference of Chemistry of Phosphorus Compounds (S.-Petersburg, 2008), International Conference of Organic Chemistry “Chemistry of Compounds with Multiple-Carbon Bonds” (S.-Petersburg, 2008), Медицинская химия для медицины (Черноголовка, 2008), Международная конференция по химии “Основные тенденции развития химии в начале XXI века” (Санкт-Петербург, 2009), “XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии” (Волгоград, 2011).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста и содержит 5 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения

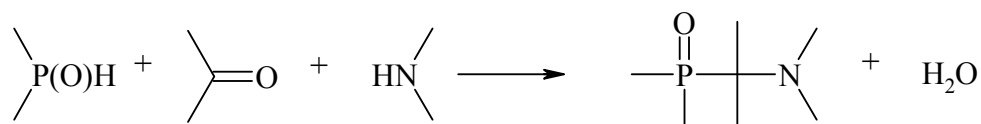
результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (124 наименования).

Автор глубоко признателен и благодарен своему научному руководителю – Рагулину Валерию Владимировичу за постоянное внимание, действенную помощь, дискуссии и стимулирующую критику. Автор выражает благодарность коллективу лаборатории прикладной спектроскопии и элементоорганических биоизостеров ИФАВ РАН.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. Реакция Кабачника-Филдса

Основным методом синтеза α -аминоалкилфосфоновых кислот является реакция Кабачника-Филдса. Реакция была открыта в 1952 году независимо друг от друга Кабачником, Медведь [1] и Филдсом [2]. Реакция является трехкомпонентной, взаимодействием гидрофосфорильного соединения с карбонильным соединением (альдегидом или кетоном) и амином получают α -аминоалкилфосфонаты.

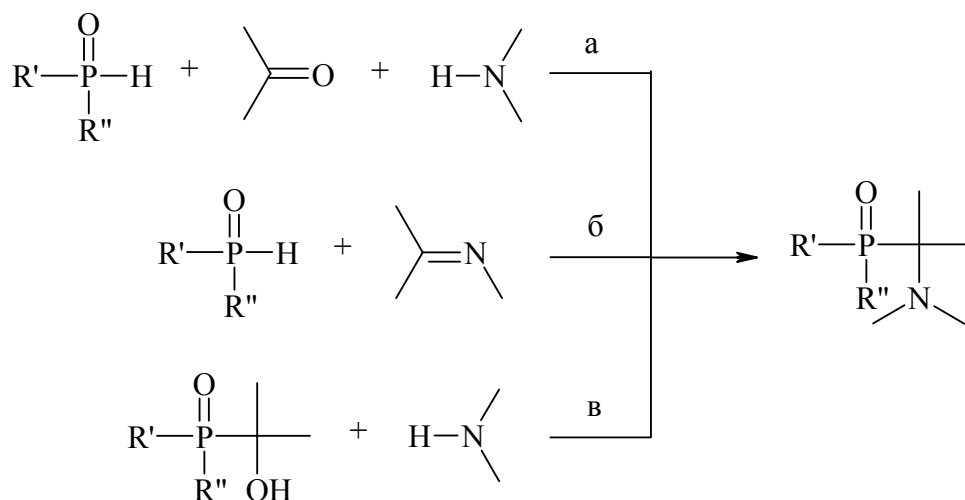


Перспектива использования α -аминоалкилфосфонатов в различных областях науки и техники стимулировала разработку новых способов синтеза этих соединений, в том числе полифункциональных. Однако реакция Кабачника-Филдса для синтеза этих соединений является наиболее универсальной.

До открытия реакции Кабачника-Филдса простых и универсальных методов синтеза α -аминофосфонатов (АФ) не существовало. Упомянутые в ранних публикациях [3, 4] отдельные попытки получения АФ не удовлетворяли исследователей по причине многостадийности и малой эффективности. Бурное развитие исследований химии и биологии АФ в последнее десятилетие было обусловлено разработкой целого ряда высокоэффективных одnoreакторных или двух-трехстадийных способов получения АФ. Реакция Кабачника-Филдса занимает в этом ряду ведущее место.

При получении АФ основная задача состоит в создании аминоклфосфонатного фрагмента P(O)-C-N. В этой связи наибольший интерес представляют пути синтеза АФ, приведенные на схеме 1.

Схема 1.



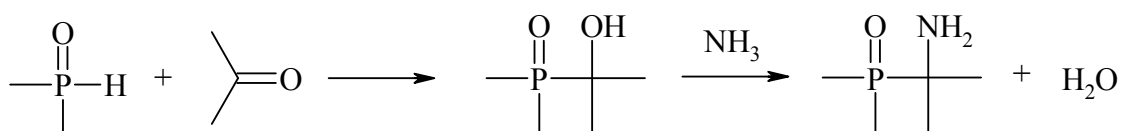
Путь **а** - это реакция Кабачника-Филдса в трехкомпонентной системе фосфит-карбонильное соединение-амин и в различных ее вариантах.

Путь **б** - это реакция Пудовика, катализируемое или некатализируемое присоединение гидрофосфорильных соединений к иминам.

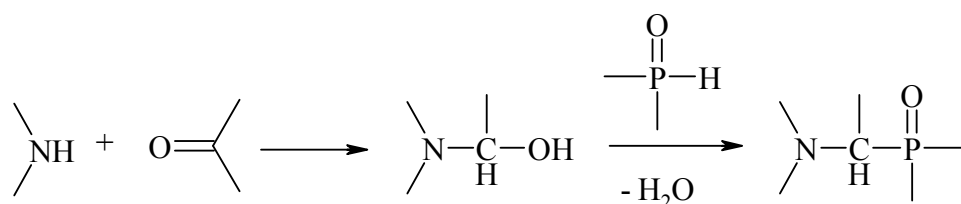
Путь **в** - это нуклеофильное аминирование гидроксифосфонатов, продуктов реакции Абрамова.

2.2. Механизм реакции Кабачника-Филдса

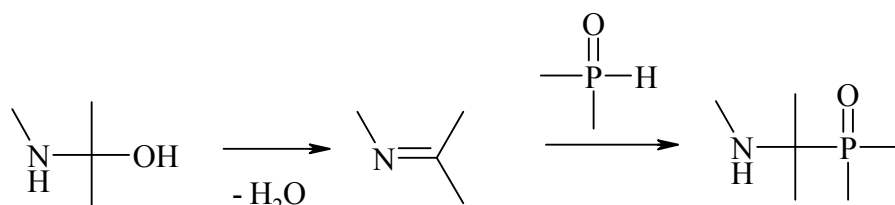
Основная проблема в понимании механизма реакции Кабачника-Филдса сводится к установлению последовательности отдельных стадий этого процесса. Изучение взаимодействия гидрофосфорильных соединений с альдегидами и кетонами позволило предположить схему аминоалкилирования кислых фосфитов и фосфонитов, предусматривающую присоединение гидрофосфорильного соединения по связи C=O с последующим замещением гидроксильной группы α-гидроксифосфоната на аминогруппу [1].



Филдс использовал в трехкомпонентной смеси, содержащей диалкилфосфиты и карбонильные соединения, вместо аммиака первичные и вторичные амины [2]. Взаимодействие, например, диэтилфосфита, диэтиламина и формальдегида проходит экзотермично и приводит с выходом 94% к O,O-диэтиламинометилфосфонату. Филдс полагал, что взаимодействие проходит по типу реакции Манниха. Сначала в результате взаимодействия амина с альдегидом получается α -аминоспирт, который при реакции с гидрофосфорильным соединением превращается в конечный АФ.



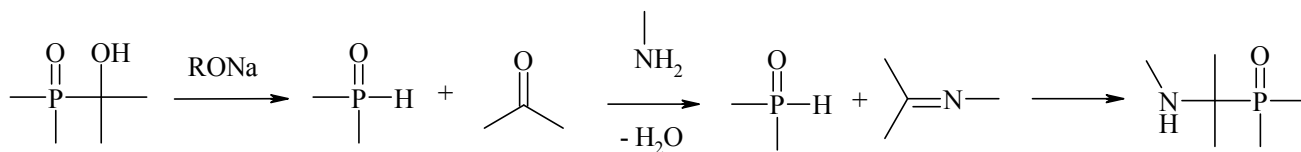
По мнению Филдса, реакция с первичными аминами может протекать и через промежуточное образование иминов. Возникающий на первой стадии имин – продукт дегидратации α -аминоспирта – легко присоединяет гидрофосфорильное соединение.



Таким образом уже в первых работах было сделано предположение о возможном протекании аминоалкилирования гидрофосфорильных соединений через стадию образования иминов и его последующего участия в реакции Пудовика.

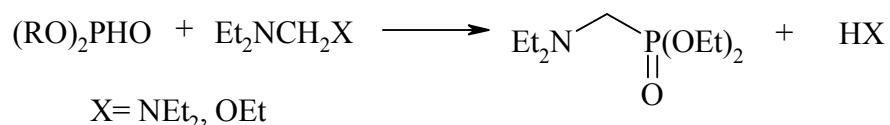
В пользу иминного пути реакции Кабачника-Филдса послужил тот экспериментальный факт, что метоксигруппа в метоксиметилфосфонате не обменивается на аминогруппу при нагревании с аммиаком. Кроме того, гидроксифосфонаты – продукты присоединения диалкилфосфитов к карбонильным соединениям – в мягких условиях реакции, использованных Филдсом, с аммиаком не реагируют. Заместить гидроксильную группу на аминогруппу удастся лишь в присутствии алкоголята натрия. Его роль, по

мнению авторов работы [5], заключается в разложении гидроксифосфоната на исходные вещества – кислый фосфит и карбонильное соединение. Далее процесс идет через стадию образования имина, присоединяющего гидрофосфорильное соединение по схеме реакции Пудовика.

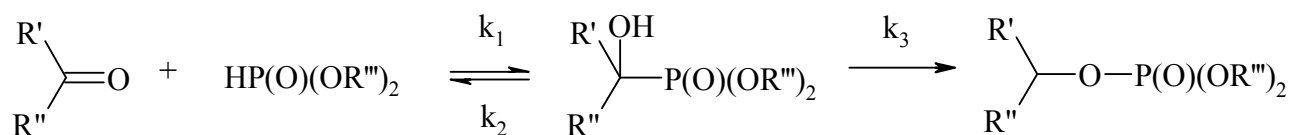


Факт убедительного подтверждения обратимости образования гидроксифосфонатов был доказан в работах Гансаржа с соавторами [6, 7, 8]. Было установлено, что гидроксифосфонаты, полученные из алифатических и ароматических альдегидов и кетонов в присутствии первичного (бутиламин) или третичного (триэтиламин) аминов, а также аминов в присутствии или в отсутствии доноров протонов (этанол) в определенных условиях разлагаются на исходные гидрофосфорильные и карбонильные соединения. Поэтому образование гидроксифосфонатов в условиях реакции Кабачника-Филдса не означает, что образование конечных АФ должно происходить обязательно по «гидроксифосфонатному» пути. Как было показано в результате распада гидроксифосфонатов фосфит и карбонильное соединение могут давать конечный АФ по «иминному» варианту – через стадию конденсации карбонильного соединения и амина в имин и его дальнейшее фосфорилирование.

Но такая точка зрения не объясняет участия в реакции Кабачника-Филдса вторичных аминов. В работе [5] было доказано, что в этом случае происходит присоединение гидрофосфорильных соединений к иминиевым солям, или взаимодействие проходит по типу реакции Манниха.



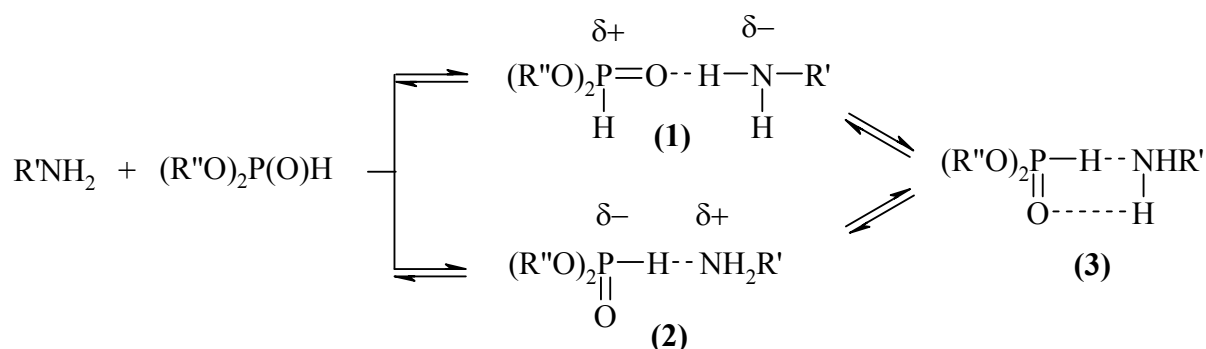
Было установлено в работах [6, 7], что гидроксифосфонаты могут не только обратимо образовываться из ароматических кетонов в условиях реакции Кабачника-Филдса, но и необратимо переходить в фосфаты по схеме хорошо известной фосфонат-фосфатной перегруппировки.



По механизму реакции в работах [9, 10, 11] было высказано предположение, что образование АФ через гидроксифосфонаты происходит с участием аминов, основность которых достаточно высока ($\text{pK}_a > 6$). В противном случае ($\text{pK}_a < 6$) реализуется «иминный» механизм. Этот вывод основывается на смещении сигналов в спектре ЯМР ^{31}P диэтилфосфита в его смеси с аминами. Величина $\delta^{31}\text{P}$ тем больше, чем основнее амин.

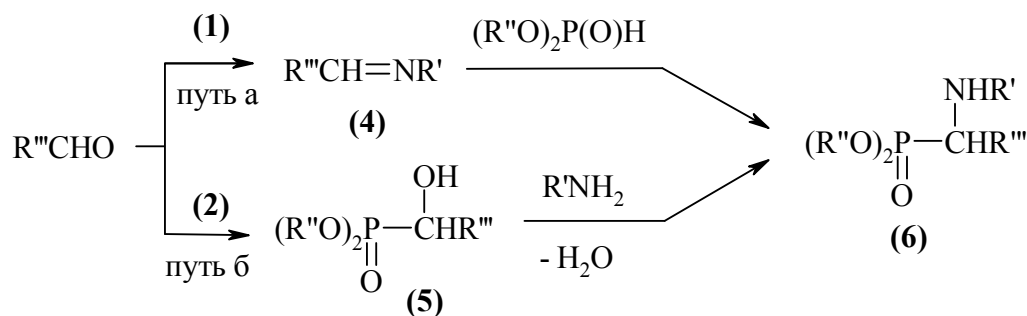
В общем случае решающим фактором при выборе маршрута реакции является основность амина. Она определяет возможность образования предреакционных комплексов (1) или (2) (схема 2).

Схема 2



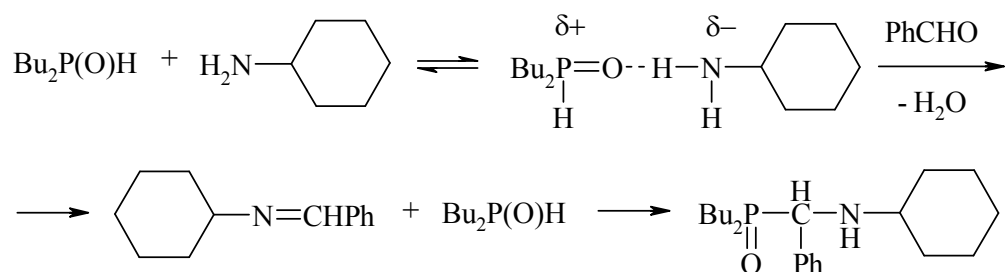
Слабоосновные амины, склонные к Н-донорному взаимодействию с гидрофосфорильными соединениями, направляют реакцию по «иминному» пути (путь а, схема 3).

Схема 3



Сильные основания способны промотировать нуклеофильное взаимодействие предреакционного комплекса (2) с карбонильными соединениями и тем самым стимулируют «гидроксифосфонатное» направление. При этом важную роль играет реакционная способность участников процесса, от которой зависит соотношение скоростей распада гидроксифосфоната и замещения в нем гидроксильной группы на аминогруппу по пути (5)→(6). Возможен и промежуточный случай: бифильное взаимодействие гидрофосфорильного соединения с амином с образованием комплекса (3). Такой вариант предполагает вероятность параллельного протекания реакции по обоим маршрутам.

Важное значение имеет и природа гидрофосфорильного соединения [12], а именно кислотно-основное взаимодействие гидрофосфорильного соединения с амином является решающим фактором, определяющим направление реакции. При замене в гидрофосфорильном соединении алкоксильных групп на алкильные, т.е. при переходе от диалкилфосфитов к диалкилфосфонитам и особенно к фосфинистым кислотам меняется склонность гидрофосфорильного соединения к образованию предреакционного комплекса с амином. Высокая основность фосфорильного атома кислорода в дибутилфосфинистой кислоте и снижение рН-кислотности гидрофосфорильного соединения в результате замены акцепторных алкоксильных заместителей у атома фосфора на донорные алкильные является причиной «переключения» маршрута реакции с «гидроксифосфонатного», свойственного диалкилфосфитам, на «иминный» при использовании в качестве аминной компоненты относительно слабого основания - циклогексиламина.

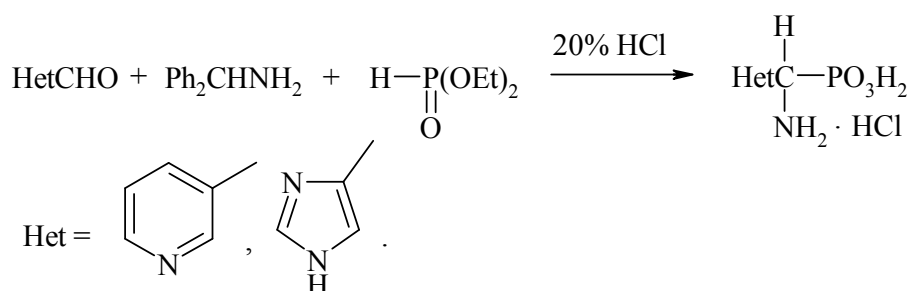


Альтернативный механизм, включающий нуклеофильную атаку дибутилфосфинит-аниона на карбонильный атом углерода, в этом случае неконкурентоспособен.

2.3. Трехкомпонентная реакция Кабачника-Филдса

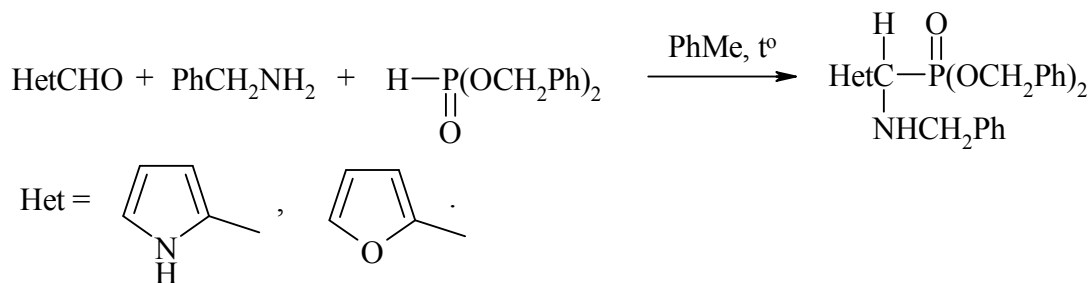
В классическом варианте реакции с фосфористой кислотой и ее эфирами круг используемых в этой реакции соединений значительно расширился. В первую очередь за счет гетероциклических заместителей у С- и N-центров.

Производные пиридина, пиррола и имидазола были синтезированы в одnoreакторном режиме (*one pot procedure*) с использованием диэтилфосфита и бензгидриламины [13].



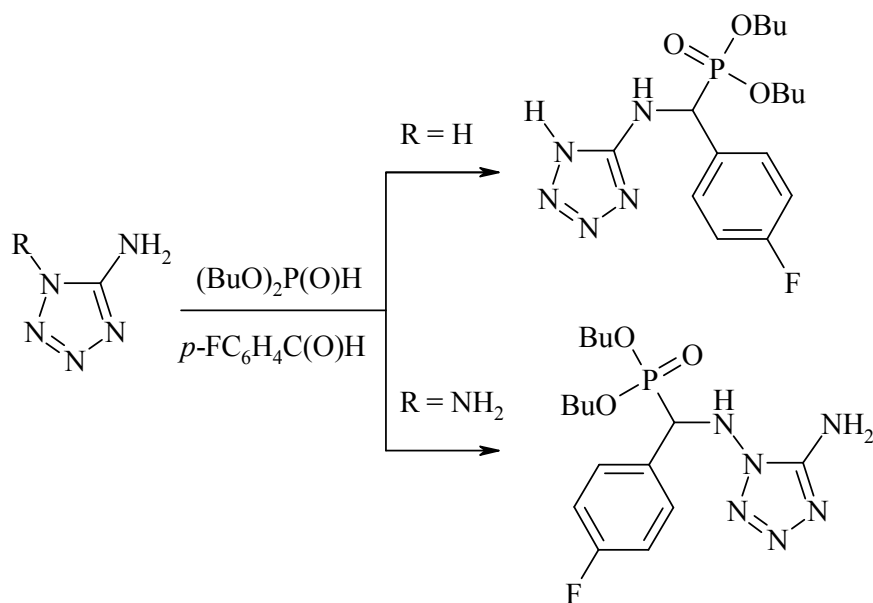
В присутствии соляной кислоты происходит снятие бензгидрильной защиты и процесс идет через стадию конденсации и гидролиза до соответствующих α-аминогетероарилметилфосоновых кислот.

Реакция гетерарилальдегидов с бензиламином и дибензилфосфитом проходит при повышенной температуре и приводит к O,O,N-трибензилфосфонатам. Последовательное добавление к ароматическому альдегиду амина и фосфита предполагает первоначальное образование основания Шиффа.



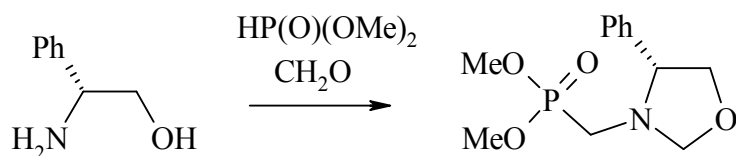
Следует отметить, что процесс дезалкилирования, к которому склонна в первую очередь диметоксифосфорильная группа, может затруднять протекание реакции Кабачника-Филдса, особенно если в ней участвуют малоактивные ароматические альдегиды [14].

Фосфорилметильные производные аминотетразолов легко получают в реакции с дибутилфосфитом и *p*-фторбензальдегидом.

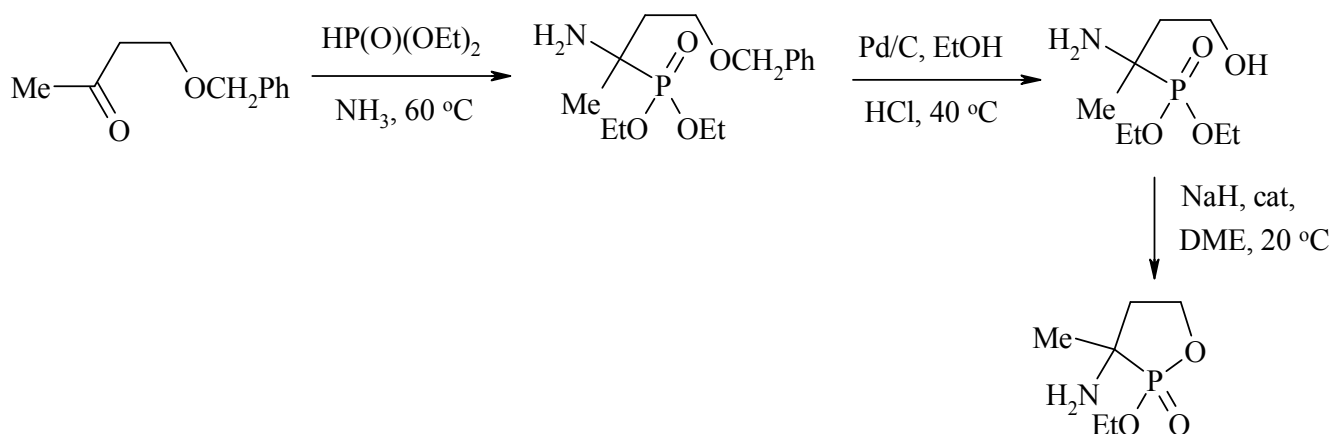


Учитывая склонность 1,5-диаминотетразола ($R=NH_2$) образовывать основания Шиффа, авторы работы [15] отдают предпочтение «иминному» пути реакции, приводящему к образованию соответствующего продукта.

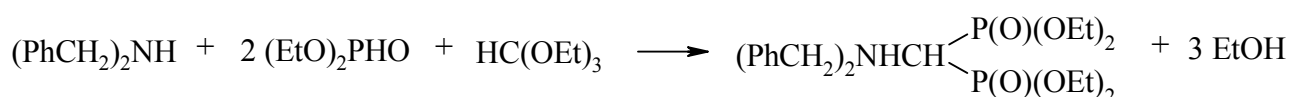
Использование в реакции Кабачника-Филдса подходящих бифункциональных аминов позволяет получать гетероциклические соединения. Так, из R-(-)-фенилглицинола, формальдегида и диметилфосфита в кипящем метаноле в одnoreакторном режиме образуется хиральный фосфорилированный оксазолидин [16].



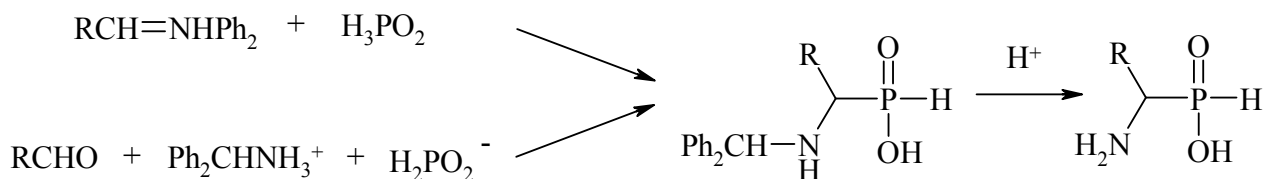
Гетероциклизация была успешно применена для синтеза 3-амино-2-оксо-1,2-оксафосфацикланов [17]. Одnoreакторный синтез АФ из 4-бензилокси-2-бутанона, аммиака и диэтилфосфита и его последующее восстановление приводит к алканолу. Внутримолекулярная переэтерификация последнего ведет к циклическому оксафосфалану.



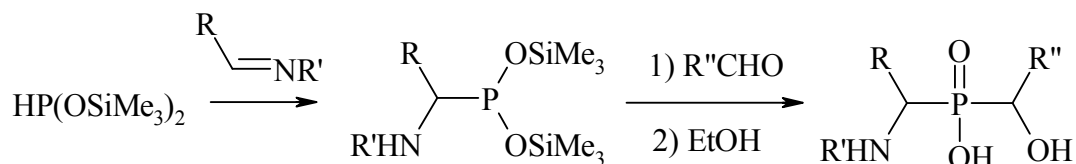
Вместо карбонильных соединений в классическом варианте реакции Кабачника-Филдса с успехом был использован ортоформиат. В этом случае к углеродному атому удастся присоединить не одну, а две фосфоногруппы. Конденсация дибензиламина и диэтилфосфита с ортоформиатом (1:3:1.2, кипячение 24 часа, выход 58%) дает дибензиламинометилендифосфонат [18].



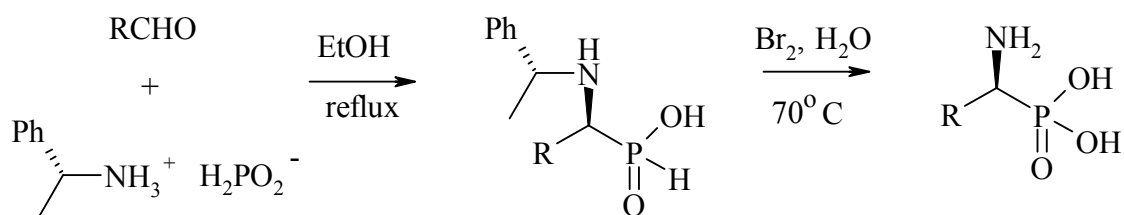
Использование различных модификаций реакции Кабачника-Филдса [19] позволило получить 1-аминоалкилфосфонистые кислоты, природные аналоги незаменимых аминокислот:



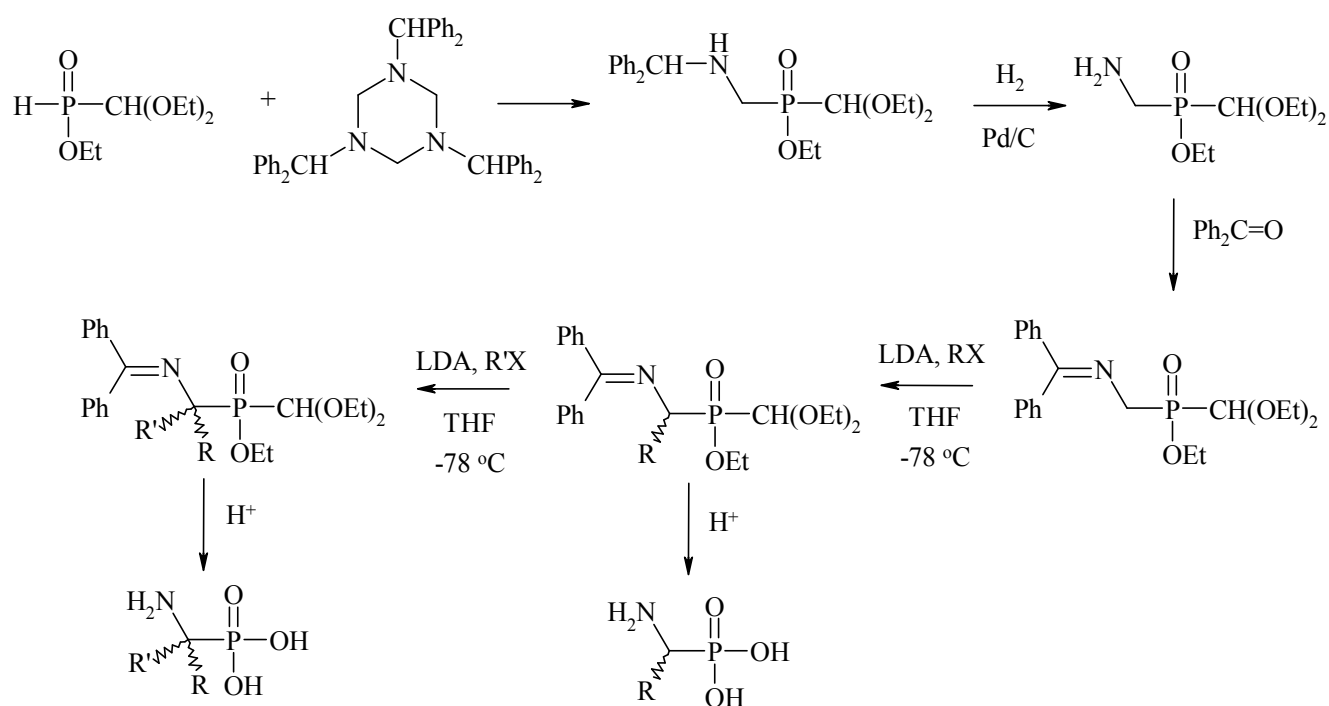
Полученные 1-аминоалкилфосфонистые кислоты могут взаимодействовать с различными альдегидами. В статье [20] описывается синтез через *one pot* процедуру, когда в результате взаимодействия силиловых эфиров трехвалентного фосфора с альдегидами получают α-амино-α-гидроксифосфиновые кислоты.



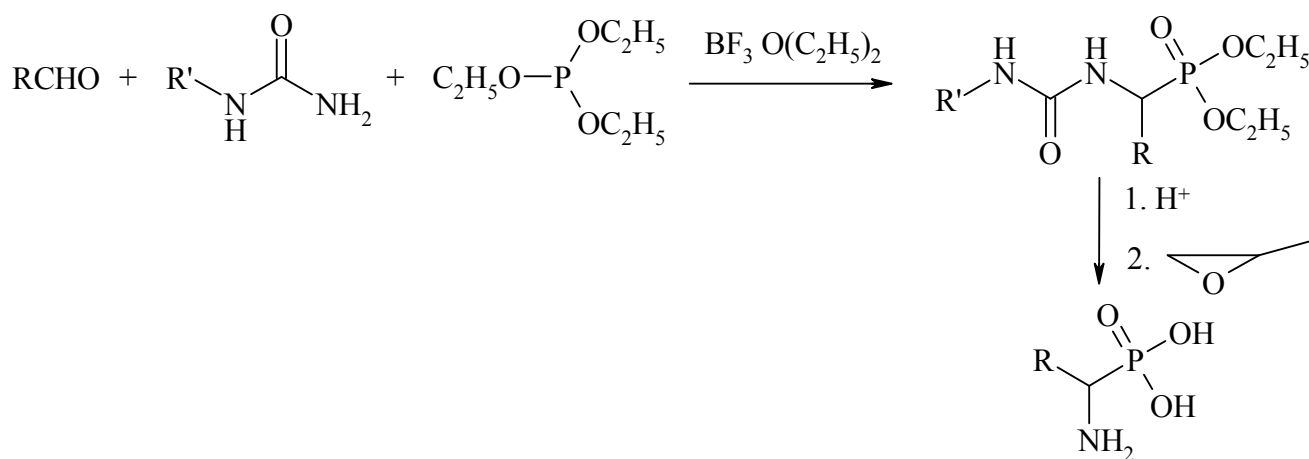
Для получения оптически чистых α -аминофосфонистых кислот авторы работы [21] предложили использовать (R)(+) или (S)(-) N- α -метилбензиламин.



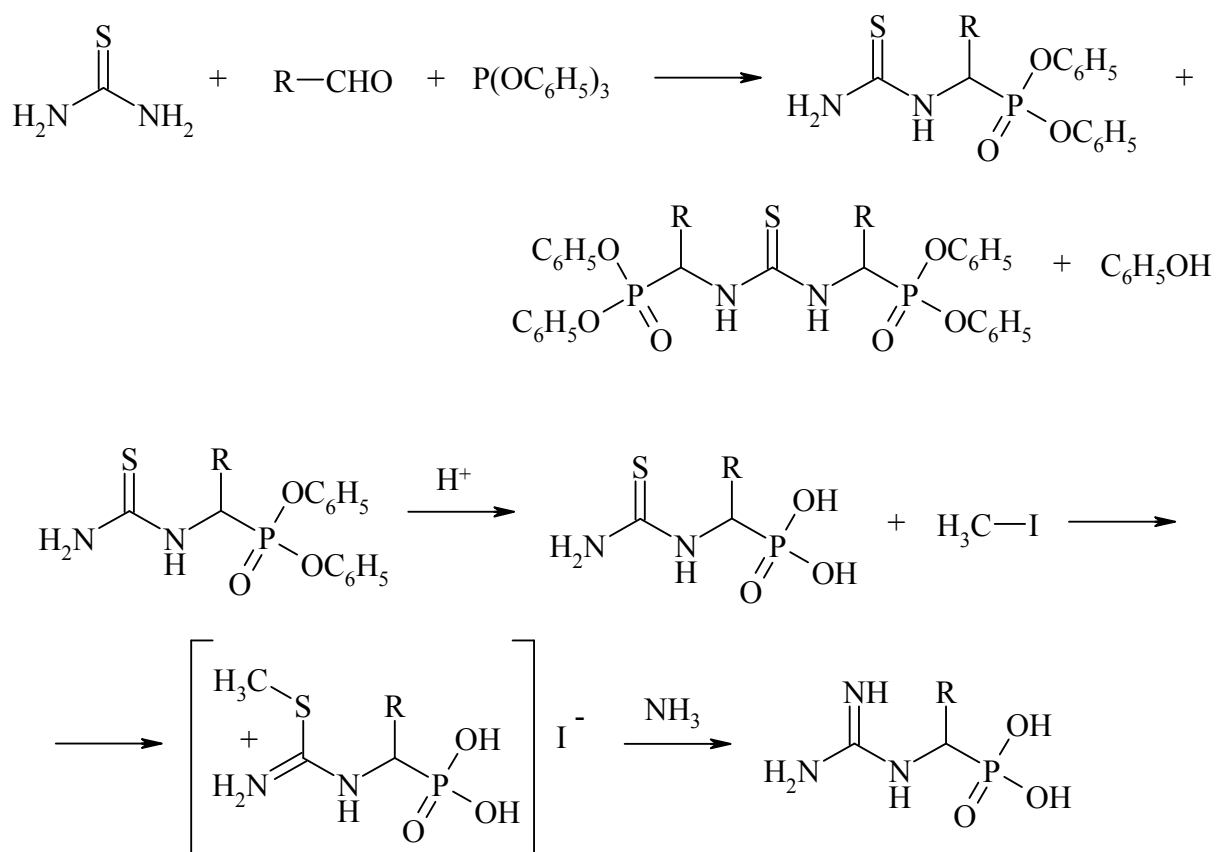
Реакцией этил(диэтоксиметил)фосфината с триазином позволило получить глициновый аналог фосфиновой кислоты [22], а дальнейшая модификация позволила получить практически весь ряд α -аминоалкилфосфиновых кислот.



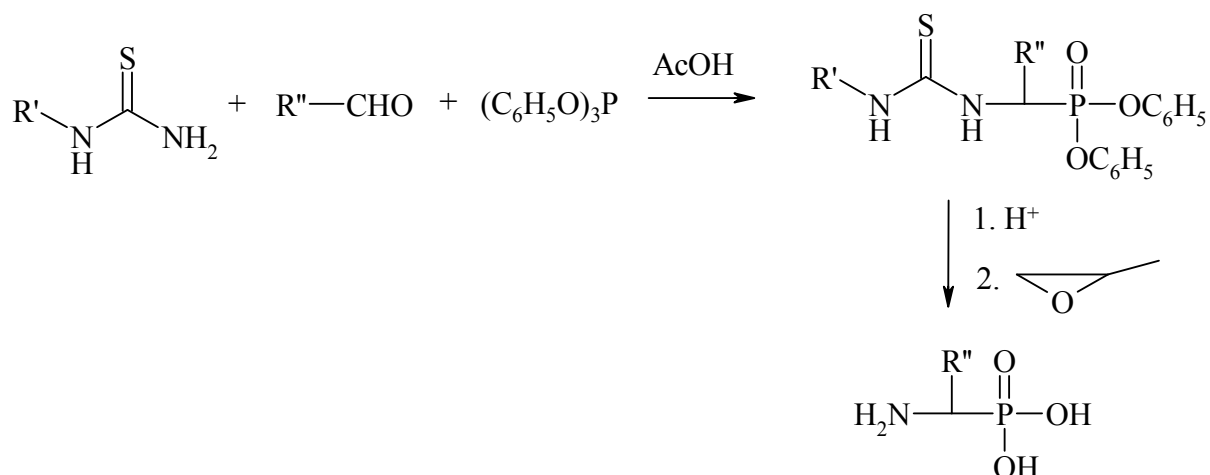
N-замещенные мочевины при действии эфирата трехфтористого бора с триэтилфосфитом и альдегидом образуют уреидоалканфосфонаты [23].



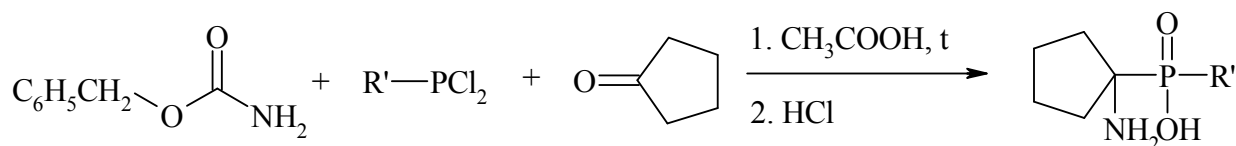
Синтез гуанидинофосфоновых кислот был предложен в работе [24]. В одном из методов синтеза была использована незамещенная тиомочевина.



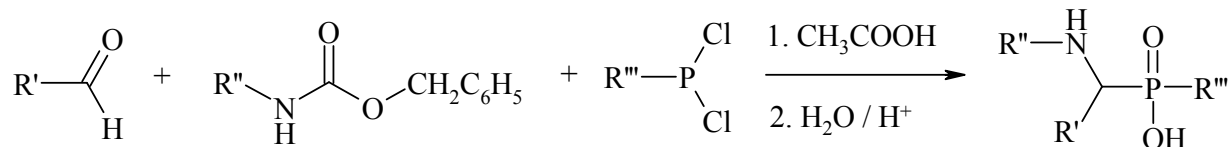
Реакцией N-замещенных тиомочевин с альдегидом и трифенилфосфитом в уксусной кислоте были получены тиюреидоалканфосфонаты, которые после гидролиза дали соответствующие аминфосфоновые кислоты [25].



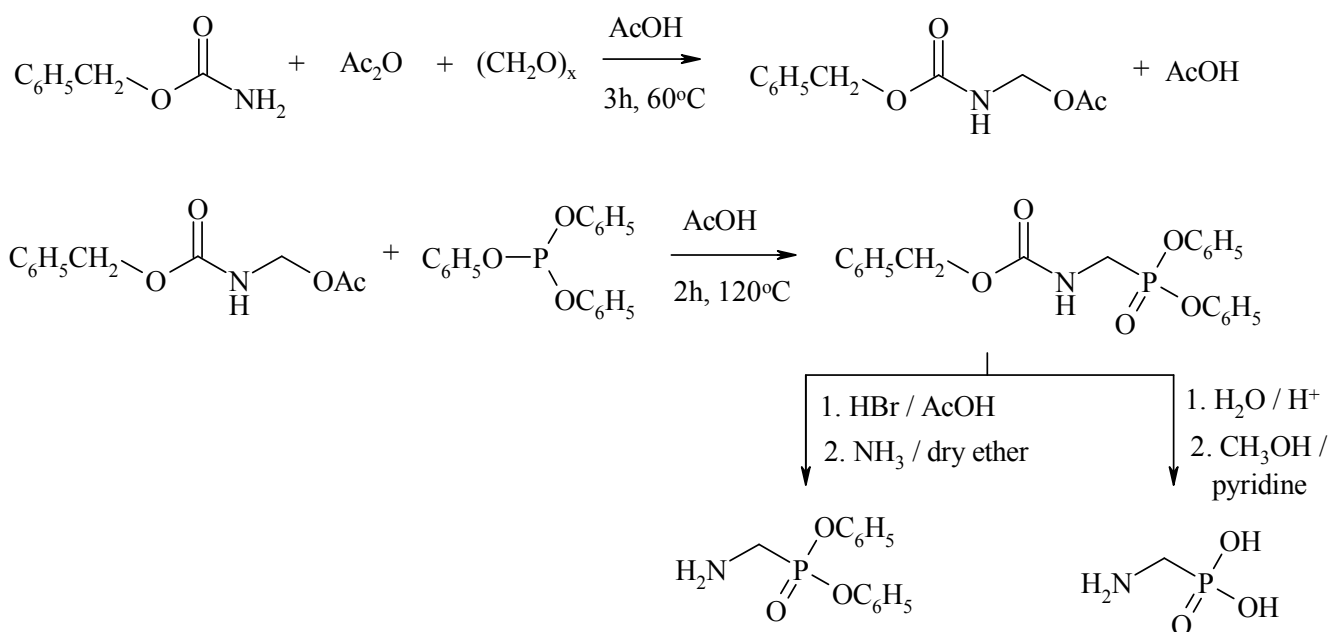
Олексин с соавторами [26] предложил амидную версию реакции Кабачника-Филдса с участием хлоридов трехвалентного фосфора в уксусной кислоте. В частности, в работе [27] был описан метод получения 1-аминоциклопентанфосфиновых и алкилфосфиновых кислот.



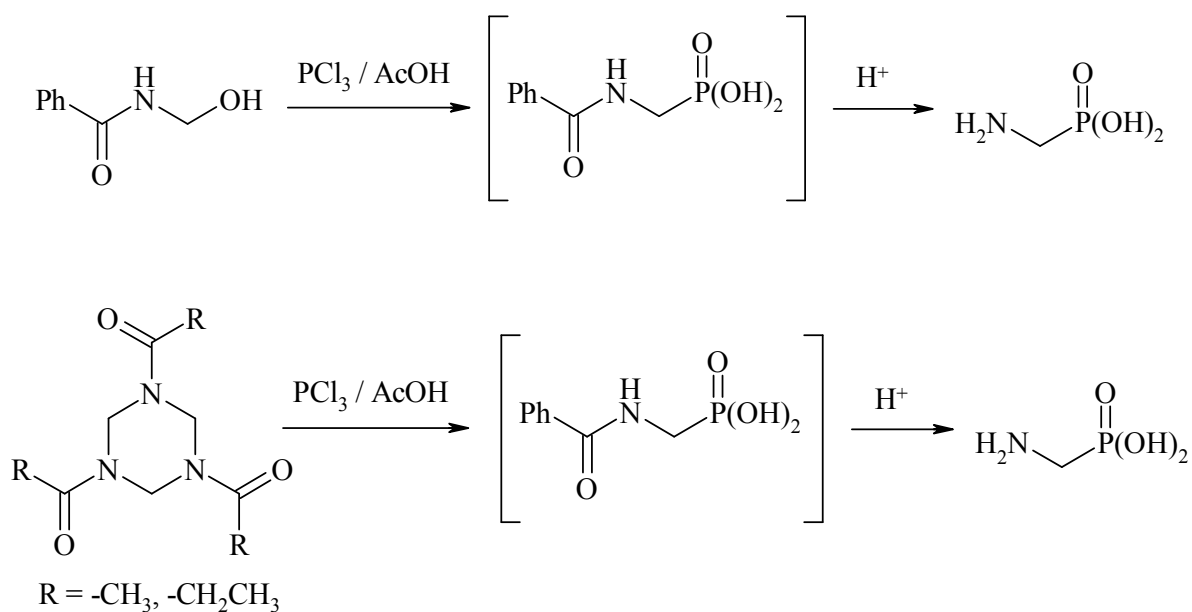
В дальнейшем в работе [28] и ее модификации для фосфорных аналогов аспарагиновой и глутаминовой кислот [29] было показано, что трихлорид фосфора или фенилди-хлорфосфин при взаимодействии с бензил N-алкилкарбаматами и альдегидами образуют N-замещенные 1-аминоалкилфосфиновые ($\text{R}'''-\text{Cl}/\text{OH}$ после гидролиза) и 1-аминоалкил-фенилфосфиновые кислоты ($\text{R}'''-\text{C}_6\text{H}_5$).



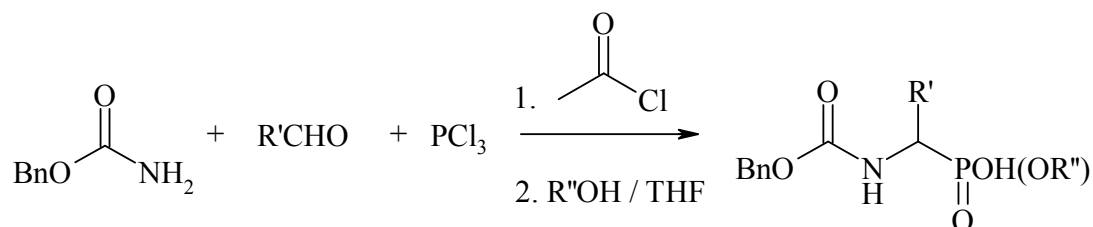
Применив в качестве карбонильной компоненты параформальдегид [30] авторам удалось получить структурный аналог глицина.



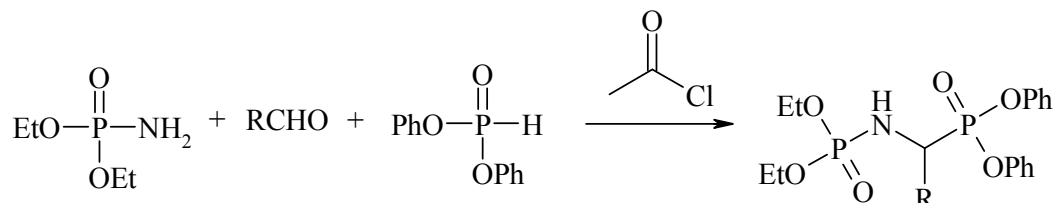
Аналогичные соединения были получены из N-(гидроксиметил)бензамида или 1,3,5-триацетилгексагидро-1,3,5-триазинов [31]



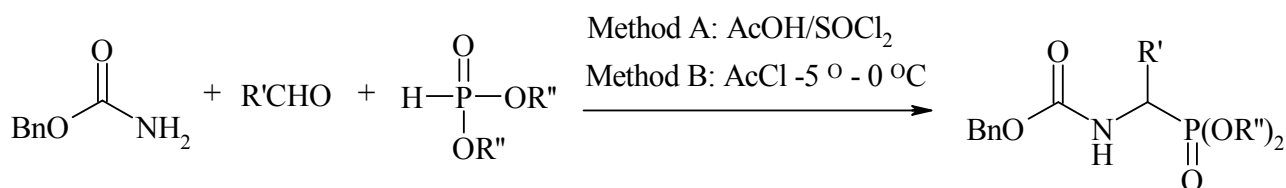
Реакция бензилкарбамата с альдегидом и трихлоридом фосфора была изучена в работе [32]. При гидролизе реакционной смеси спиртами были получены соответствующие полуэфиры.



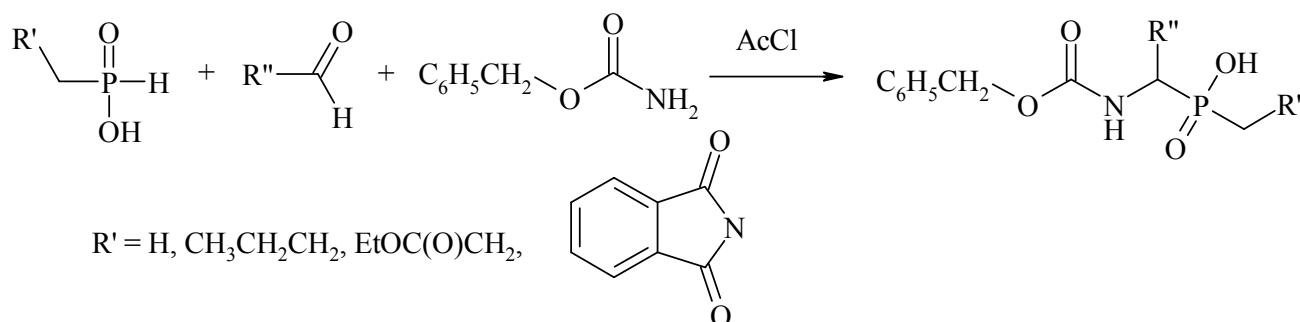
Амид диэтилфосфата, как было показано в этой статье, так же может использоваться как амидная компонента синтеза 1-аминоалкилфосфоновых кислот.



Авторами работы [33] вместо трихлорида фосфора было предложено использовать диалкилфосфиты.

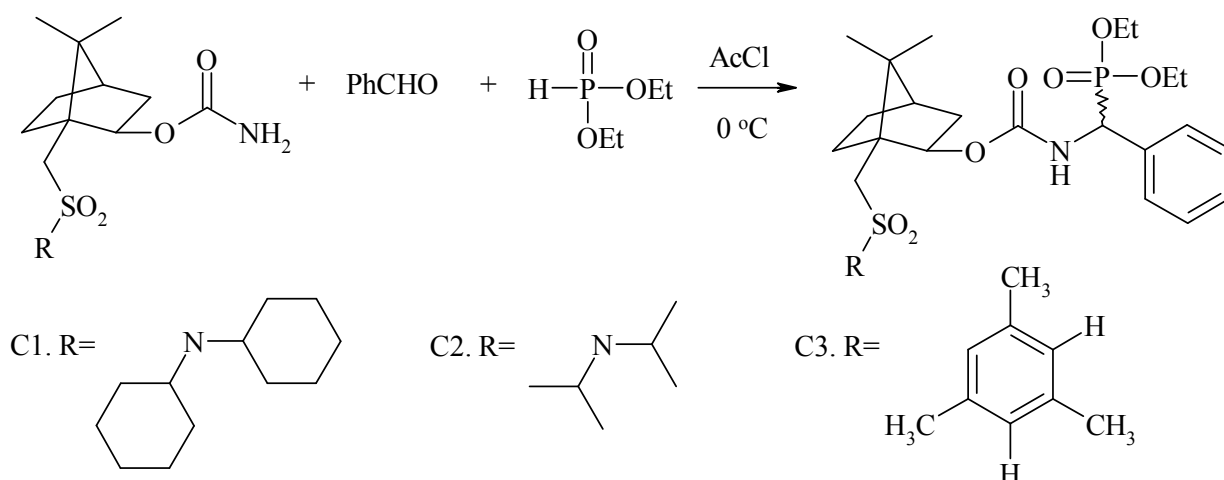


Для алкилфосфонистых кислот была предложена новая процедура в хлористом ацетиле [34], которая позволила получить новый ряд структурных биоизостеров - псевдопептиды. При этом авторами было показано, что в конденсации могут участвовать не только гидрофосфорильные соединения, но и их соли.

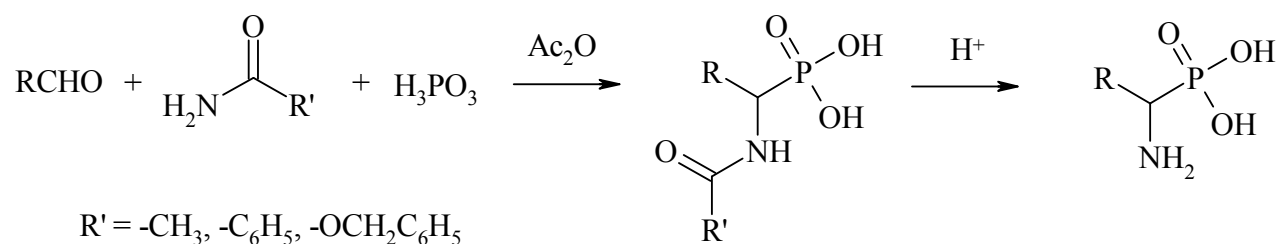


Синтез с участием оптически активного карбамата в работе [35] позволил получить α-аминофосфонаты с 96-99 % оптической чистотой. Наибольший

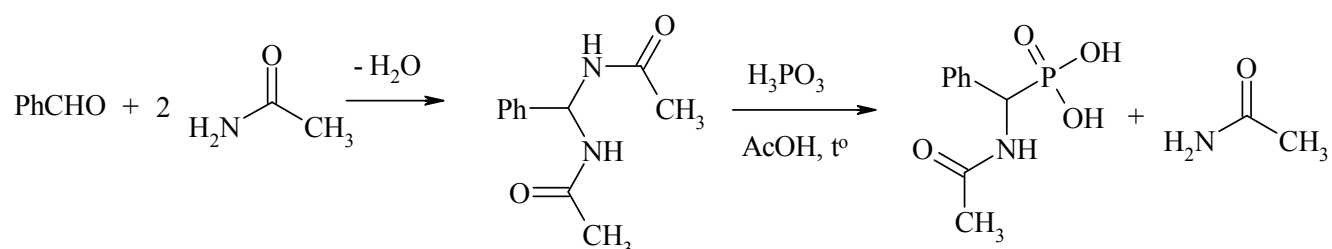
диастереомерный избыток был достигнут при помощи производных камфорсульфоновой кислоты.



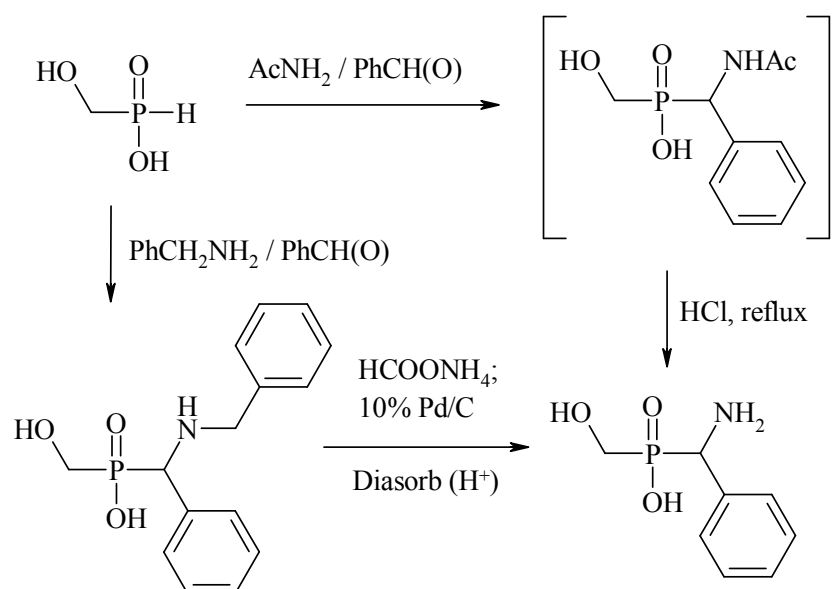
Наряду с ацетилом хлористым было изучено взаимодействие ацетамида, фосфиновой кислоты и альдегида в уксусном ангидриде [36].



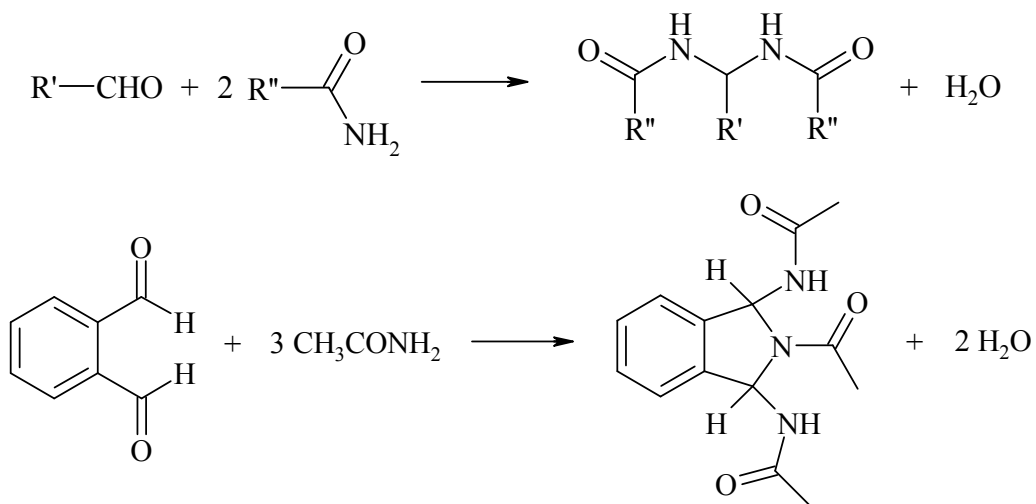
Было так же показано, что нагрев бензилиденбисацетамида, фосфоновой кислоты в уксусной кислоте приводит к образованию N-ацетил-1-аминобензилфосфоновой кислоты и ацетамида.



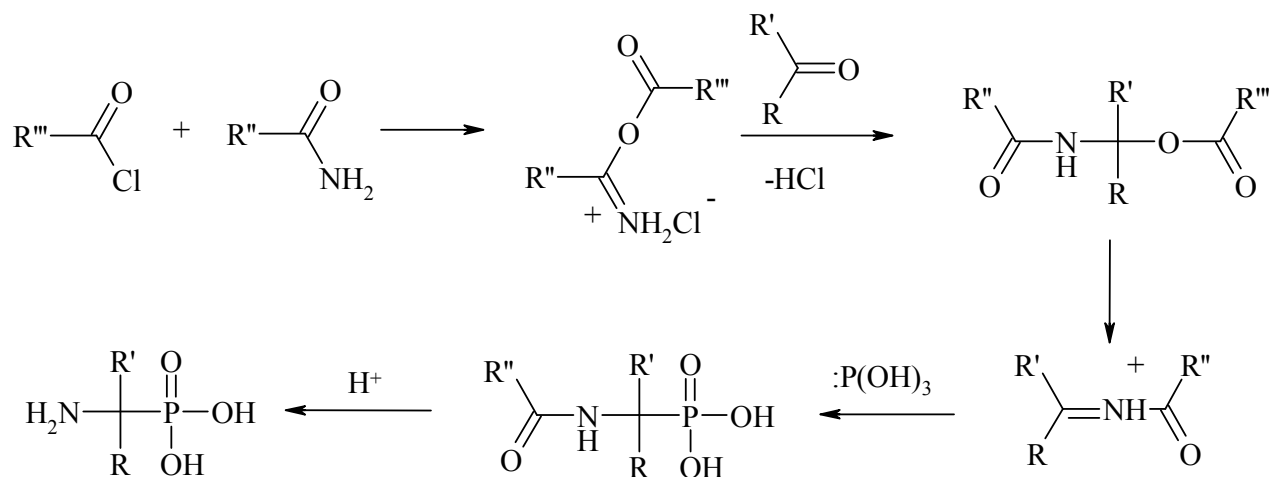
Ацетамид показал довольно ограниченную область применения из-за его слабой реакционной способности, большей частью ограниченной бензальдегидом в качестве карбонильной компоненты [37].



Синтез различных бисамидов описан в работах [38, 39]

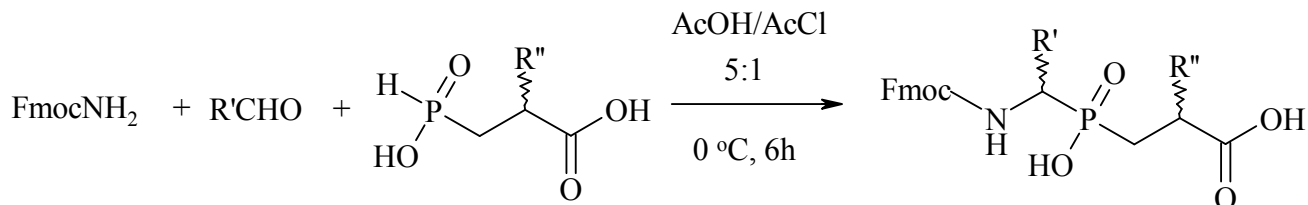


М. Сорока в работе [40] предложил механизм амидного варианта реакции Кабачника-Филдса.

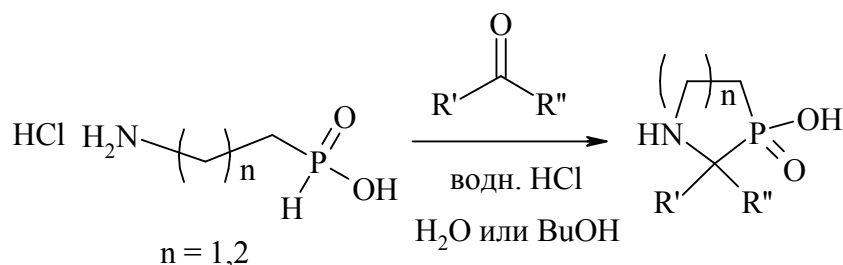


Автор исключил образование *N,N'*-алкиленбисамидов и предложил в качестве интермедиатов 1-(ациламино)алкил ацетаты

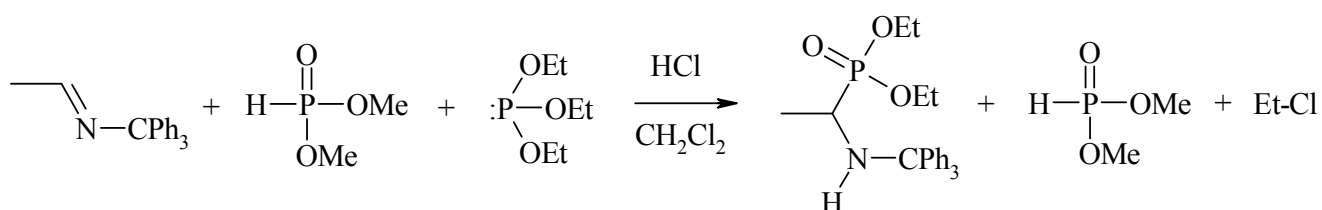
Флуоренилметилкарбаматы были предложены в работе [41] в качестве амино компоненты в реакции для псевдопептидного твердофазного синтеза.



Гетероциклические α -аминофосфоновые кислоты из ω -аминофосфонистых кислот были описаны в работе [42]



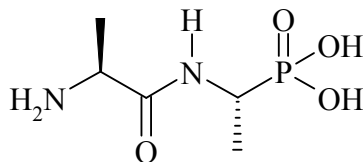
В работе [43] было показано, что генерируемые алкилминиевые соли реагируют в конкурентной реакции с трехвалентными эфирами фосфора (триэтилфосфит) вместо гидрофосфорильного соединения (диметилфосфита). Из полученных результатов авторы сделали заключение, что реакция протекает по механизму реакции Арбузова.



Стоит обратить внимание на важность стереохимических аспектов этих реакций. Как и в случае α -аминокислот, биологическая активность АФ в значительной мере определяется абсолютной конфигурацией стереогенного α -атома углерода. Первый синтез оптически активных АФК был осуществлен в 1972 году [44].

Как и в случае α -аминокислот, биологическая активность АФ в значительной мере определяется абсолютной конфигурацией стереогенного α -

атома углерода. Так, из четырех возможных диастереомеров антибиотика алафосфалина наибольшую активность по отношению к патогенным микроорганизмам проявляет (S, R)-диастереомер. Три других стереоизомера значительно уступают ему по активности [45]

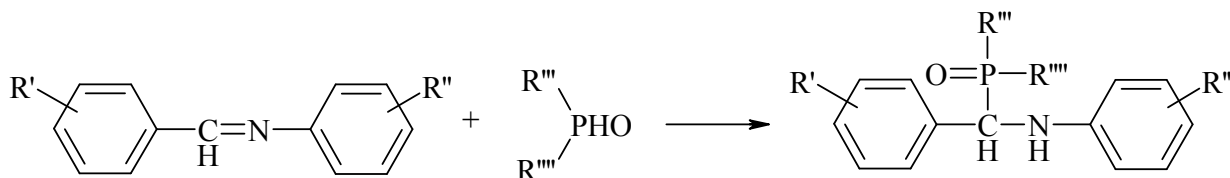


Наиболее полные обзоры по реакции Кабачника-Филдса и методах стереоселективного синтеза АФ представлены в работах [46, 47]

2.4. Двухкомпонентная реакция. Присоединение Р-Н и Р-OSiMe₃ эфиров (P^{III}) к шиффовым основаниям

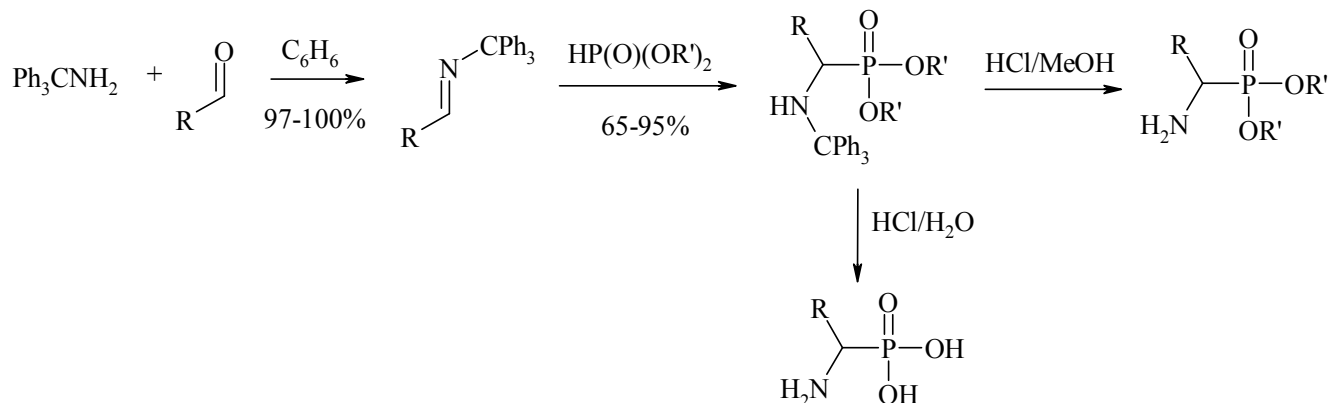
Присоединение гидрофосфорильных соединений к иминам, открытое одновременно с реакцией Кабачника-Филдса, относится к типу реакций Пудовика [48, 49]. Некоторые примеры асимметрического синтеза АФ в «иминном» варианте рассмотрены в обзоре [46].

Подробно исследованное Пудовиком А.Н. взаимодействие гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа продолжает привлекать внимание исследователей в связи с простотой выполнения, достижения максимального разнообразия функциональных групп при атомах N и C и возможностью создания условий для максимальной стереоселективности присоединения.

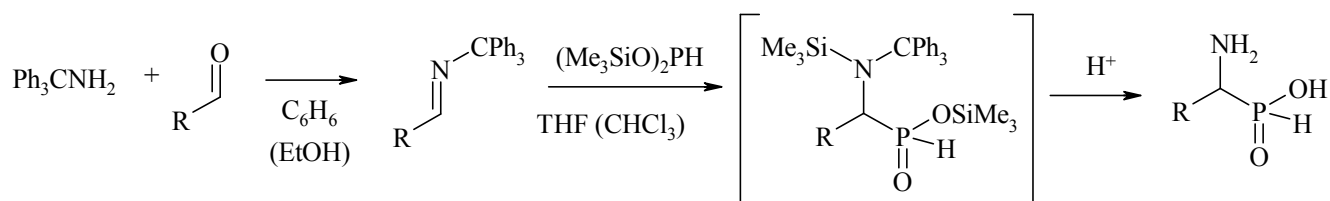


Реакция идет в конденсированной фазе или в растворе в присутствии кислых, основных катализаторов и вообще без них, иногда уже при простом смешивании реагентов [50, 51]

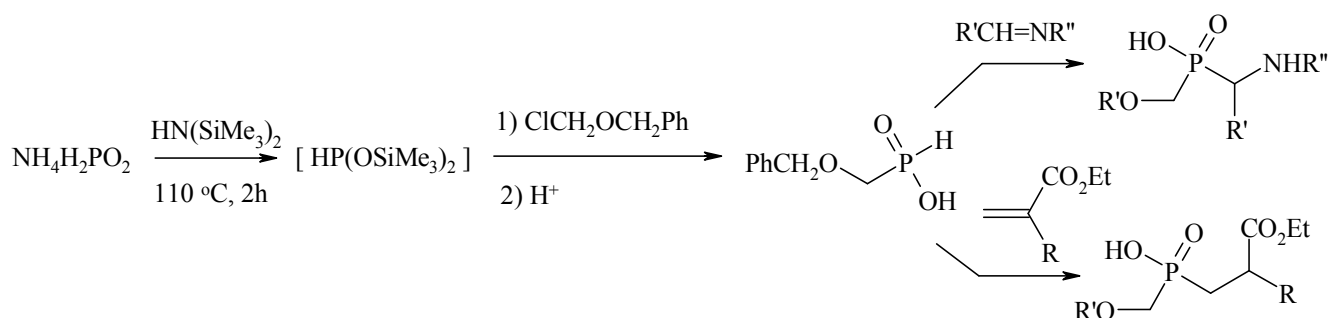
Используя трифенилметиламин для получения основания Шиффа с соответствующими альдегидами и с диалкилфосфитом авторами [52] были получены после кислотного гидролиза фосфорные аналоги природных аминокислот.



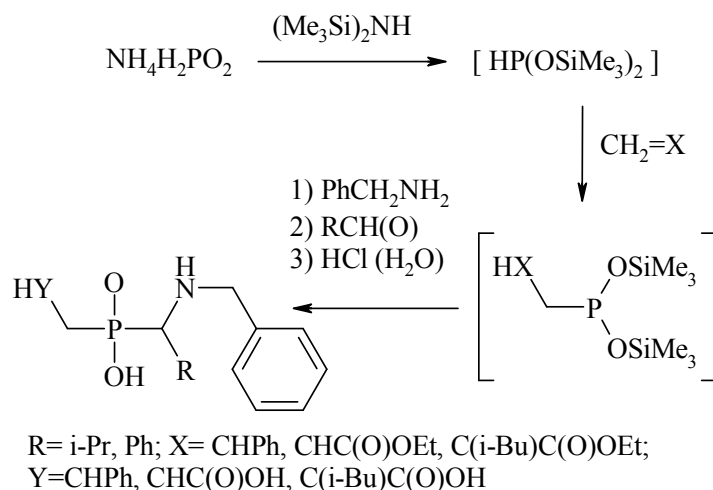
Реакция взаимодействия биссилилгипофосфита с основанием Шиффа, которое было получено взаимодействием трифенилметиламина с альдегидами позволило получить с высокими выходами 1-аминоалкилфосфонистые кислоты [53].



В работе [54] предложен синтез функционализированных гидроксиметилфосфиновых кислот из гипофосфита аммония

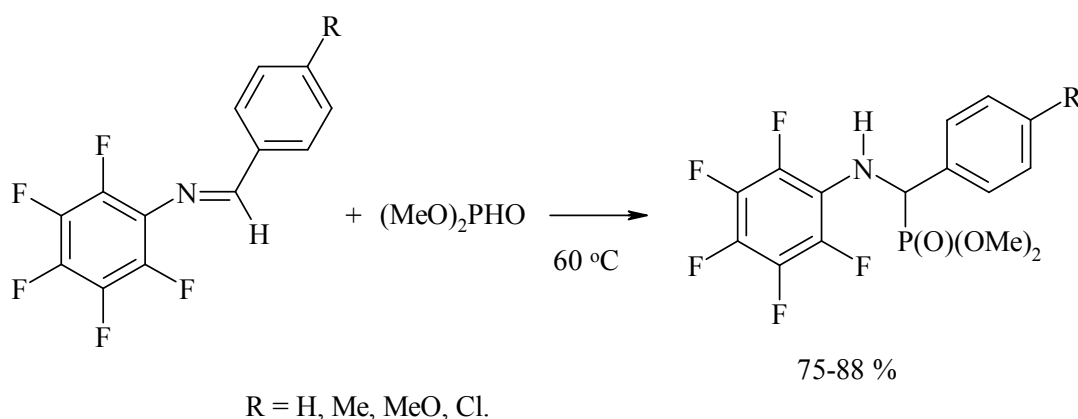


Похожий подход был предложен как one-pot процедура в работе [55].



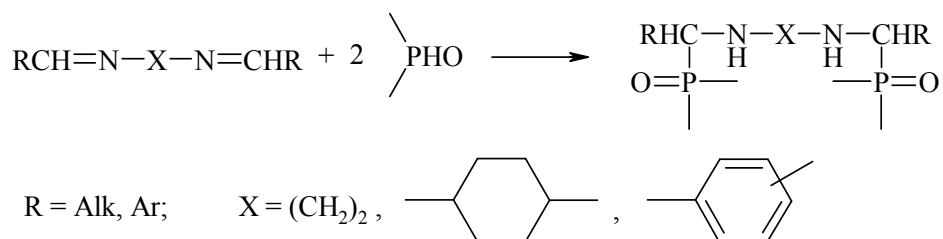
Реакции в двухкомпонентных системах, приводящих к АФК и их эфирам при взаимодействии гидрофосфорильного соединения и имина по сути является отдельной стадией реакции Кабачника-Филдса. Неоднократно отмечалось, что постадийное проведение реакции часто предпочтительнее одnoreакторного трехкомпонентного процесса по суммарному выходу реакций.

Взаимодействие гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа, содержащими атомы фтора в N или C-арильных фрагментах позволяет получать биологически активные фторированные АК [56, 57, 58]. Реакция проходит при нагревании исходных реагентов до 90-110 °С без катализатора. N-пентафторфенилальдимины присоединяют диметилфосфит еще легче [59]

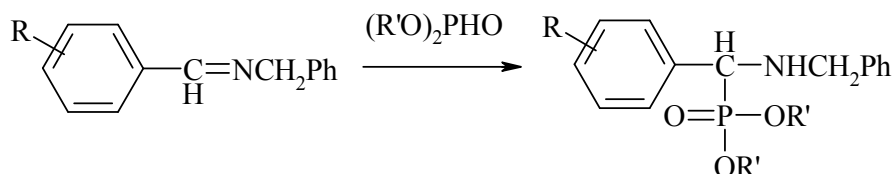


Арилзамещенные АФ получают в виде смеси диастереомеров (хиральный α-атом углерода). Наличие каждого из стереомеров подтверждается анализом ЯМР ^1H и ^{31}P -спектров. В некоторых случаях эти диастереомеры удается разделить методом колоночной хроматографии.

Бисаминофосфонаты были получены присоединением гидрофосфорильных соединений к бисиминам [56, 57, 58].

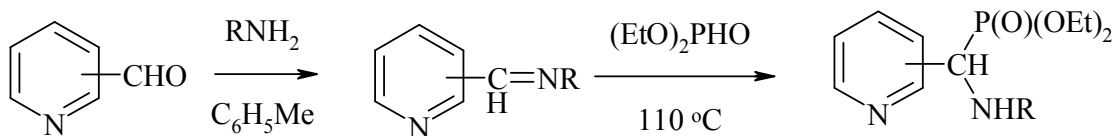


Для использования АФ в пептидном синтезе получены их многочисленные N-замещенные производные, как правило N-бензильные. Присоединение к N-бензилбензилидениминам происходит очень легко. Низшие диалкилфосфиты реагируют при комнатной температуре, давая соответствующие АФ с очень высокими выходами [60, 61, 62].



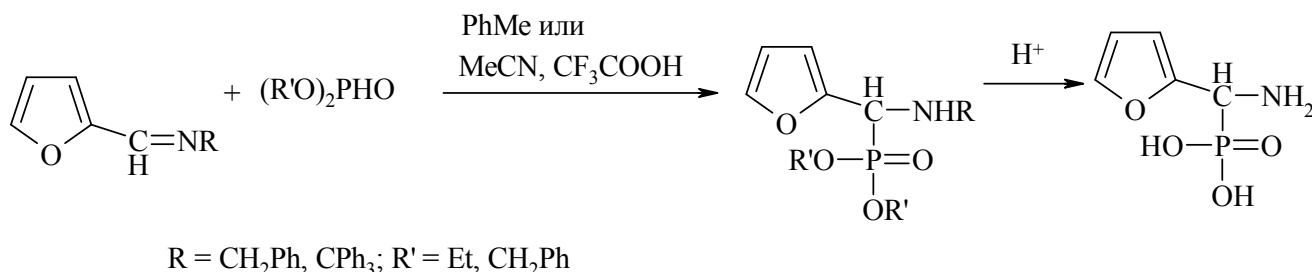
N-Защищенные алкилиденимины [63], перфторизопропилиден-N-ацилимин [64], N-триметиленимин [22] также легко при нагревании в отсутствие катализаторов присоединяют гидрофосфорильные соединения, давая АФ с высоким выходом.

1-, 2- и 3-Формилпиридины легко реагируют с аминами в растворе толуола, образуя соответствующие альдимины. Последние *in situ* подвергают гидрофосфорилированию [65].



Подобным образом осуществлен одностадийный синтез 1-(2-аминоэтил)пиридил-1-арилметилфосфонатов и аналогично построенных моноэфиров АФК [66, 67]. Были отмечены случаи присоединения диалкилфосфитов к основаниям Шиффа, содержащим пиридиновый фрагмент, в мягких условиях – при комнатной температуре и в отсутствие катализатора [68].

Для синтеза (2-фурил)аминометилфосфоновой кислоты предварительно были получены альдимины [69]. N-Бензилированный имин присоединяет кислые фосфиты в толуоле без катализатора или в ацетонитриле с каталитическим количеством CF_3COOH . N-Тритилированный имин образует АФ уже при смешивании реагентов.

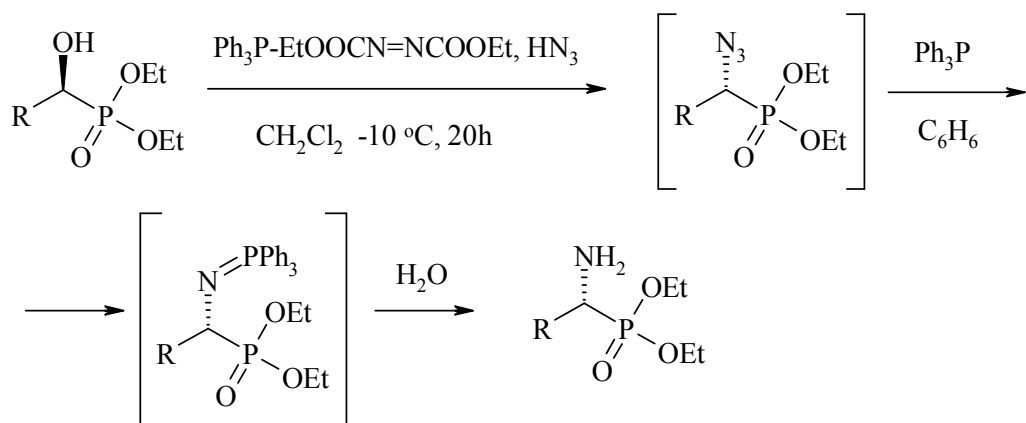


Отмечено, что при попытке детритилирования наблюдается деструкция АФ, происходящая с разрывом связи Р-С. Подобная фрагментация АФ наблюдается и в других случаях [64, 65, 70].

2.5. Реакции гидроксифосфинатов с аминами

Механизм реакции гидроксифосфинатов с аминами изучен менее подробно. Этот механизм реакции соответствует модели «гидроксифосфинатного» пути реакции Кабачника-Филдса. Как было отмечено, в некоторых случаях образование гидроксифосфинатов нежелательно для реакции Кабачника-Филдса.

Конденсация под действием системы азодикарбоксилат-триорганилфосфин (реакция Митсунобу) нашла применение для замещения гидроксильной группы на аминогруппу в однореакторном режиме [71, 72, 73, 74]. Гидроксифосфонаты, полученные по реакции Абрамова из соответствующих гидрофосфорильных и карбонильных соединений, при обработке реагентом Митсунобу и NH_3 переходят с обращением конфигурации в α -азидофосфонат. Взаимодействие трифенилфосфина с фосфонатом по реакции Штаудингера приводит к фосфимидному интермедиату. Последний гидролизует до целевого АФ.



2.6. Комплексообразующие свойства фосфорорганических аминокислот

Физиологическая активность, безусловно, весьма ценное и наиболее привлекательное свойство α -аминоалкилфосфонатов, но она далеко не исчерпывает всех возможностей практического их использования. Сами α -аминоалкилфосфонаты, их производные и аналоги относятся к полифункциональным фосфорорганическим соединениям. Они способны образовывать комплексные соединения, в которых выступают в качестве моно-, би- и полидентантных лигандов [75]. Центрами координации служат электронодонорные атомы азота и фосфорильного кислорода, кислотные группы α -аминоалкилфосфонатов образуют соответствующие соли, а специально вводимые к атомам азота, фосфора и α -атомам углерода подходящие функциональные группы могут обеспечивать дополнительное связывание с ионами металлов.

Комплексообразующие свойства α -аминоалкилфосфонатов одним из первых изучил Кабачник [76, 77], используя в качестве комплексонов линейные и циклические (циклопендантные) α -аминоалкилфосфонаты. Была получена рентгеноструктурная характеристика координационного соединения $\text{Cu}(\text{II})$ с O -этил- α -(2-пиридил)- N -изопропиламинометилфосфоновой кислотой [78].

Были исследованы экстракционные процессы с участием α -аминоалкилфосфонатов. Показана возможность применения α -аминоалкилфосфонатов в гидрометаллургии [79]. Описаны процессы экстракции

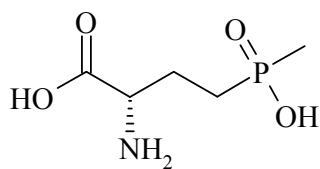
золота с помощью нейтральных α -аминоалкилфосфонатов и эффективного разделения смесей Au(III) и обычно сопутствующих им ионов Fe(III) и Cu(II) [80], а также экстракцией Pd(II) в сильноокислых средах [81]. Исследованы кислотно-основные свойства O,O-диалкил-N,N-диалкиламиноалкилфосфонатов. Как и следовало ожидать, они оказались более слабыми основаниями, чем аминокислоты. Величины pK_{BH} (водный 2-пропанол) составляет 9.2-9.7, тогда как pK_{BH} гистамина ~ 5 . При этом заместители у α -атома углерода и азота не оказывают существенного влияния на основность α -аминоалкилфосфонатов.

Новое направление использования α -аминоалкилфосфонатов связано с тем, что за счет способности к комплексообразованию они могут служить переносчиками α -гидрокси и α -аминокислот через липофильные жидкие мембраны [82, 83, 84]. В общем случае циклические α -аминоалкилфосфонаты оказались более эффективными транспортирующими агентами, чем их ациклические аналоги. Основное влияние на величину потока α -гидроксикислот оказывает природа заместителей при α -атоме углерода α -аминоалкилфосфоната.

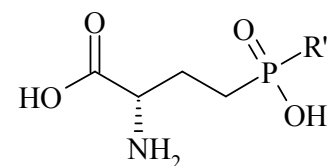
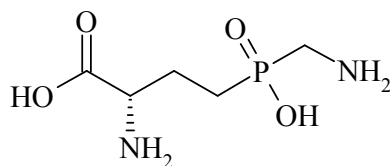
Особенности растворения нейтральных α -аминоалкилфосфонатов в растворителях различной природы (гексан, CCl_4 , $CHCl_3$) характеризуют эти вещества как выраженные протоноакцепторы [85]. Однако с достаточно сильными основаниями, например с пиридином, АФ могут проявлять и протонодонорные свойства.

2.7. Физиологическая активность фосфорорганических аминокислот и псевдопептидов

Фосфорные аналоги аминокислот проявляют различную физиологическую активность. В работе [86] показана ингибирующая активность глутаминсинтетазы аналогов фосфинотрицина.



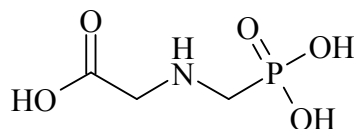
Phosphinotricine



R' = -CH₂OH, -CH(CH₃)NH₂,
-CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂COOH

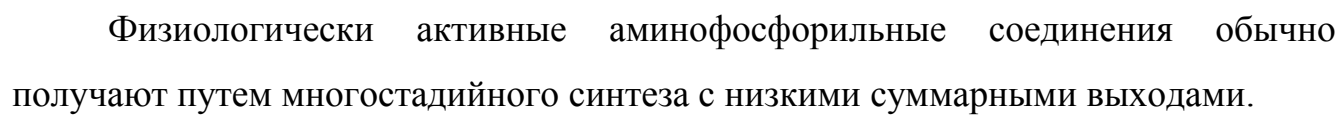
Как было указано выше, антибактериальная активность была выявлена у вещества получившего название алафосфалин [45].

Одним из самых широко известных фосфорных аминокислот имеющих широкое применение является глифосат. Это соединение используется в сельском хозяйстве в качестве неселективного системного гербицида.



Различные α-аминофосфиновые кислоты и фосфиновые псевдопептиды являются сильными ингибиторами различных ферментов, таких как аспарагиновая пептидаза [87], D-аланин-D-аланин лигаза [88, 89], коллагеназа [90, 91], глутамин синтаза [92], глутатион синтаза [93], глутатионилспермидин синтаза [94], ВИЧ протеаза [95, 96], лейцин аминопептидаза [97], матричная металлопротеиназа [98, 99], Zn-металлопротеаза [90, 100, 101, 102, 103], ренин [104].

Общая структура фосфиновых дипептидных аналогов и соответствие его структуры тетраэдральному переходному состоянию гидролиза пептидной связи постулирована для термолизина [105]:



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Постадийный синтез с образованием α -аминофосфиновых кислот, содержащих две фосфор-углеродные связи несимметричного строения может быть осуществлен двумя различными подходами. Один вариант предполагает первоначальное образование α -аминофосфонистой кислотной функции с последующим образованием второй Р-С связи. Вторым путем заключается в обратном порядке формирования Р-С связей, на первом этапе происходит образование первой Р-С связи, приводящее к алкилфосфонистым кислотам, которые на следующей стадии формируют вторую Р-С связь α -аминофосфиновых кислот. Анализ литературных данных показал, что реакции Кабачника-Филдса и Пудовика являются одними из основных и перспективных методов построения аминоксфорильного фрагмента.

3.1. Синтез α -аминофосфиновых кислот из бис-триметилсилил гипохлорита.

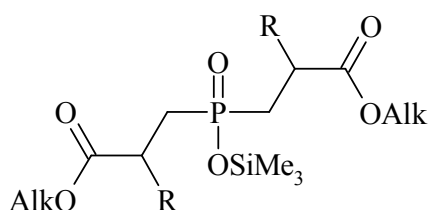
Исследование силилового варианта реакции Пудовика с образованием фосфор-углеродных связей из гипохлорита аммония путем присоединения промежуточно образующихся силиловых эфиров трехвалентного фосфора к стиролу или акрилату для формирования первой фосфор-углеродной связи и последующего присоединения образовавшегося силилфосфонита к соответствующему шиффовому основанию с формированием α -аминофосфиновой функции второй фосфор-углеродной связи представляется наиболее перспективным в синтезе α -аминофосфиновых кислот.

3.1.1. Стирол и шиффовы основания в качестве непредельной компоненты синтеза.

Высокая реакционная способность и исключительно легкое образование бис(триметилсилил) гипохлорита (7) в результате силилирования гипохлорита

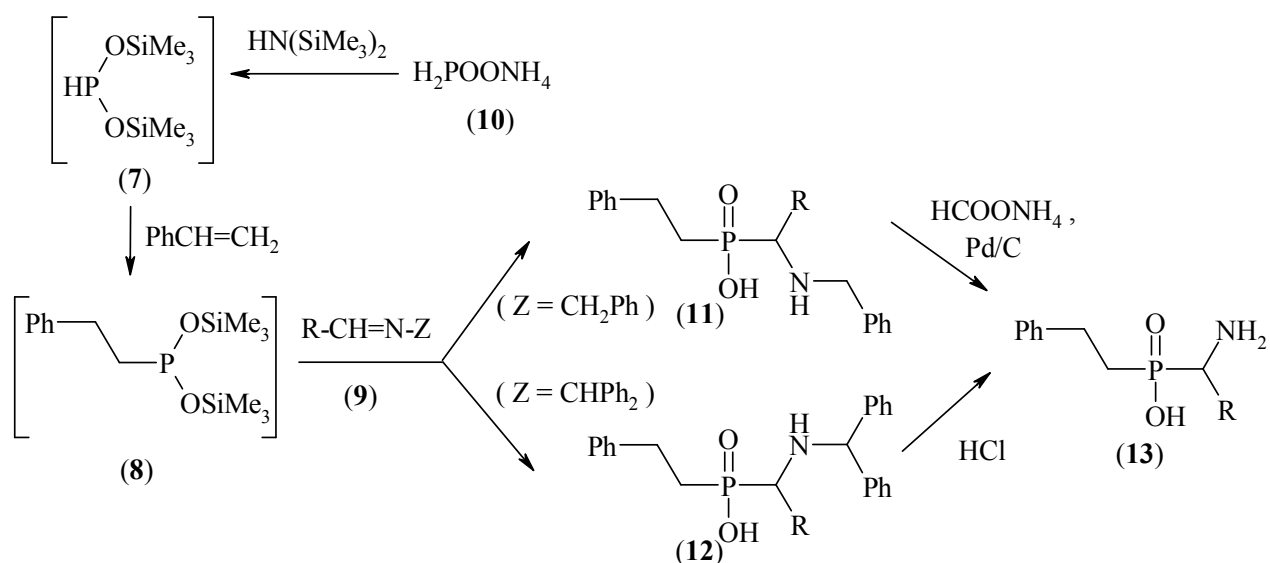
аммония (10) [106, 107] определяет его высокую эффективность в качестве ключевого интермедиата в предлагаемой цепочке превращений, ведущей к образованию N-защищенных α -аминоалкилфосфиновых кислот (11,12) (схема 4).

В качестве промежуточно образующейся фосфонистой компоненты использован бис(триметилсилиловый) эфир фенолфосфонистой кислоты (8) *in situ* по причине однозначного 1:1 присоединения бис(триметилсилил) гипофосфита (7) *in situ* к стиролу [108, 109] в отличие от акрилатов, которые могут образовать продукты 1:2 присоединения [110].



Использование стирола в качестве первой непредельной компоненты позволяет осуществить *one-pot* процедуру формирования двух несимметричных фосфор-углеродных связей путем постадийного присоединения промежуточно образующихся силиловых эфиров трехвалентного фосфора к разноименным непредельным соединениям по типу реакции Михаэля-Пудовика [111].

Схема 4



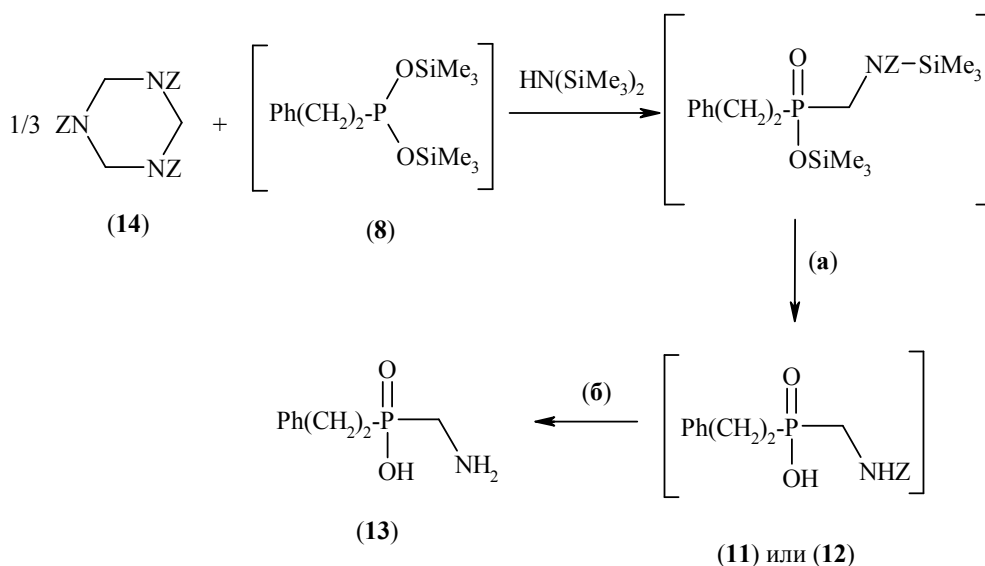
R = H, Me, i-Pr, i-Bu, Ph.

Бис(триметилсилил)фосфонит (8), который образуется в результате присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) *in situ* к стиролу, также без выделения из реакционной среды присоединяется к соответствующим основаниям Шиффа (9). Последние были предварительно получены из бензиламина или дифенилметиламина и соответствующих альдегидов (схема 4).

Кислотный гидролиз с кипячением в концентрированных HCl или HBr кислотах требуется для снятия *N*-дифенилметильной защиты (Схема 4). Гидрирование над 10% палладием на угле в спирте в нормальных условиях позволяет с хорошими выходами удалить *N*-бензильную защиту, при этом в качестве источника водорода использовали аммоний формиат [111] (Схема 4).

При получении соответствующих (*N*-бензил)аминометил- (11, Z=CH₂Ph) и (*N*-дифенилметил)аминометил- (12, Z=CHPh₂) фенетилфосфиновых кислот были использованы соответствующие иминиевые тримеры – 1,3,5-трис(бензил)- и 1,3,5-трис(дифенилметил) гексагидро-*s*-триазины (14) (схема 5).

Схема 5



(a) - EtOH/H₂O; (б) - HCOONH₄, Pd/C или HCl (HBr)

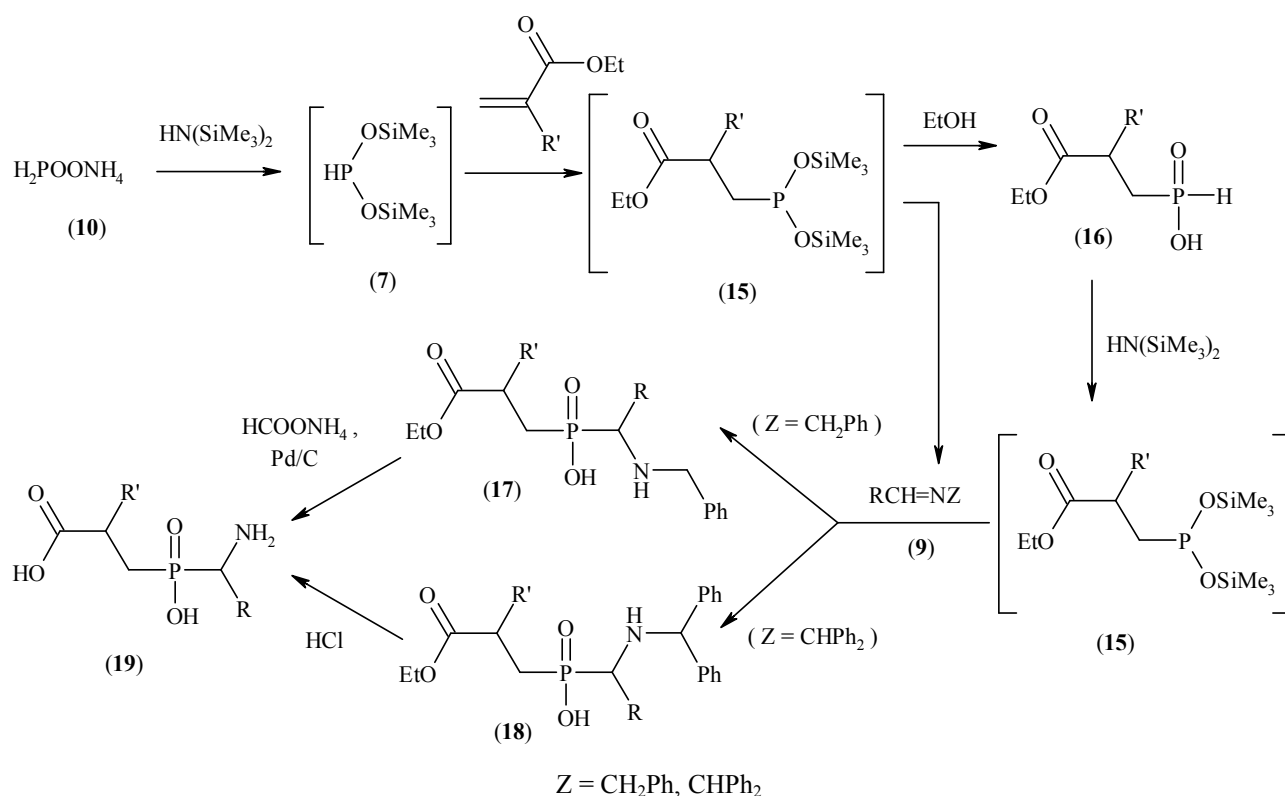
Z = CH₂Ph, CHPh₂

Следует отметить, что синтез триазинов был осуществлен из формалина и соответствующих аминов при добавлении небольших количеств гидроксида калия в качестве катализатора.

3.1.2. Акрилаты и основания Шиффа в качестве непердельной компоненты синтеза.

Следующим шагом наших исследований было получение различных дипептидных аналогов, содержащих негидролизуемый метилефосфорильный фрагмент $P(O)CH_2$ (19). В этом случае в качестве первой непердельной компоненты синтеза использовали акрилат, образующийся силилфосфонит (15) без выделения присоединяли к соответствующему основанию Шиффа.

Схема 6.

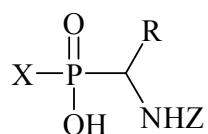


Однако, в отличие от стирола *one-pot* процедура в этом случае имеет ряд недостатков, обусловленных образованием (до 5-15%) продукта 1:2 присоединения (см. выше).

Для решения этой проблемы был предпринят постадийный синтез с применением избытка гипофосфита аммония (10). Подвергнув гидролизу бис(триметилсилил)фосфонит (15) мы получили гидрофосфорильное соединение (16), которое очистили от избытка гипофосфористой кислоты и других примесей.

Такая процедура позволяет значительно уменьшить образование побочного бис-продукта (до 3-5% при 2-3 кратном избытке гипофосфористой компоненты). Стоит отметить, что содержание продукта бис-присоединения не влияет на реакционную способность фосфонистой компоненты на стадии присоединения к шиффовому основанию, а только уменьшает суммарный выход и затрудняет выделение продуктов присоединения.

Таблица 1. 1-(*N*-алкиламино)алкил-фенетилфосфиновые (11а-д, 12, 13а-д) и 1-(*N*-алкиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновые кислоты (17а-б, 18, 19а-б)



№	Соед.	X	R	Z	Выход, %
1	11а	CH ₂ CH ₂ Ph	H	CH ₂ Ph	62.0
2	11б	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₂ Ph	47.8, *53.8
3	11в	CH ₂ CH ₂ Ph	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	41.4, *53.7
4	11г	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	41.3, *46.6
5	11д	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ Ph	43.7, *55.3
6	12	CH ₂ CH ₂ Ph	CH(CH ₃) ₂	CHPh ₂	32.6
7	13а	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	^а 52.3(32.4), ^б (13.8)
8	13б	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	^а 61.9(29.6)
9	13в	CH ₂ CH ₂ Ph	CH(CH ₃) ₂	H	^а 71.0(29.4), ^б 25.4(8.3)
10	13г	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	^а 57.3(23.7)
11	13д	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H	^а 68.4(29.9)
12	17а	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	15.5, **27.9
13	17б	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	Ph	CH ₂ Ph	20.3, **32.7
14	18	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CHPh ₂	25.3, **31.0
15	19а	HOС(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	^{аб} 48.9(7.6), ^б 48.2(12,2)
16	19б	HOС(O)CH ₂ CH ₂	Ph	H	^{аб} 56.0(11.4)

Примечание. * - Указаны выходы в присутствии катализатора CdCl₂; ** - постадийный вариант синтеза с выделением соединения (16); метод снятия защитной группы (а) – гидрогенолиз на Pd/C, (б) – гидролиз конц. HCl или HBr и выделение аминокислоты из водного спирта эпоксипропаном. В скобках указан суммарный выход исходя из гипофосфита амония в *one pot* процедуре.

Низкие выходы и трудность выделения фосфиновых кислот, полученных с использованием акрилатов из-за наличия примеси бис-продукта обусловили необходимость поиска альтернативных методов синтеза.

3.2. Изучение трехкомпонентной карбаматной версии реакции Кабачника-Филдса.

3.2.1. Разработка новой методологии синтеза псевдо-пептидов

Основой развиваемой нами новой методологии синтеза псевдо-пептидов является метод синтеза функционально замещенных фосфиновых кислот, синтезируемых из гипофосфитов с образованием двух фосфор-углеродных связей несимметричного строения. Известный подход к построению молекул фосфиновых аналогов (I) α, α' -дипептидов (II) (Рис. 1) заключается в синтезе *N*-защищенной аминокилфосфонистой компоненты псевдо-пептида – фосфонистого аналога (B) аминокислоты с последующим присоединением последнего к соответствующим образом α -R-замещенному акрилату и образованием псевдо-пептидного фрагмента (A) [19].

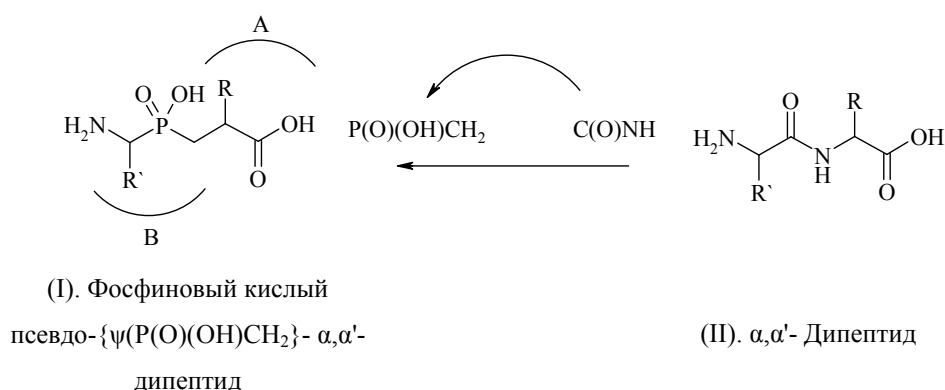


Рисунок 1. Структурная аналогия фосфиновых кислотных псевдодипептидов по отношению к природным α, α' -дипептидам.

В соответствии с этой методологией построение α -аминоалкилфосфорильного фрагмента пептида представляет собой четырех-

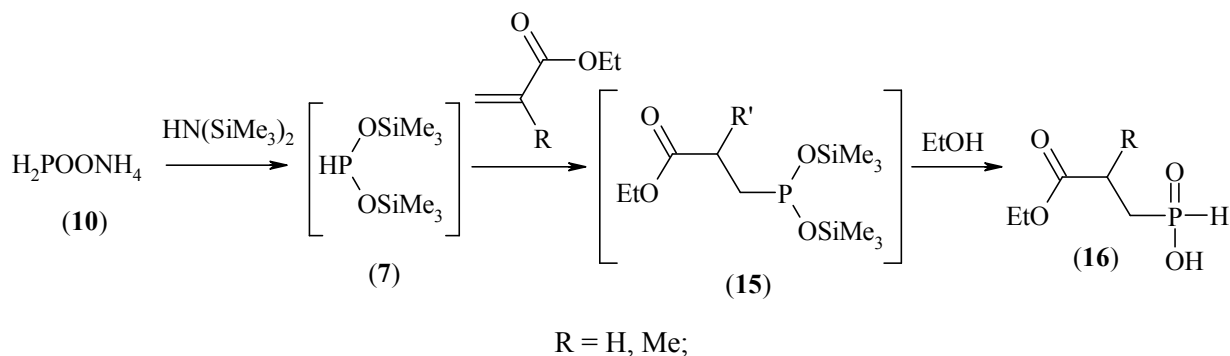
более стадийный процесс, обусловленный постановкой и снятием защитных групп при атомах азота и фосфора [22]. В свою очередь, процедура присоединения силилового эфира аминокилфосфонистой компоненты к акрилатам имеет ограничения при построении сложных аминокилфосфиновых “билдинг блоков” или даже оказывается безуспешной [112]. В этой связи актуальным направлением исследований является развитие альтернативных методов конструирования псевдо-пептидов.

Нами был предложен новый метод синтеза псевдо-пептидов с обратным порядком построения целевой молекулы – первоначальным присоединением гипофосфита к соответствующим α-замещенным акрилатам с образованием фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты с последующим присоединением аминокислотной функции и образованием молекулы псевдо-пептида.

3.2.2. Синтез фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты

Изучение присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита *in situ* к акрилатам, проведенное ранее [110, 113] позволяет свести к минимуму образование продуктов двойного присоединения и предложить процедуру синтеза фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер соответствующей аминокарбоновой кислоты, в соответствии со схемой 7.

Схема 7

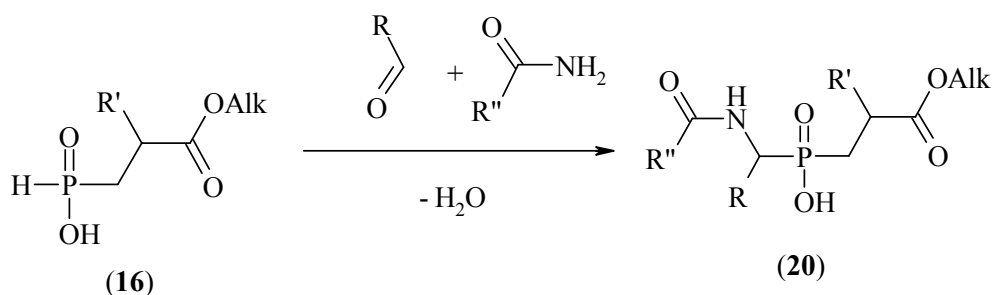


3.2.3. Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений

Создание нового подхода к синтезу псевдо- α,α' -дипептидов, структурных аналогов природных дипептидов, предполагает необходимость поиска удобной процедуры построения α -аминофосфорильной функции с участием фосфонистых кислот (16), содержащих структурный изостер соответствующей аминокислоты (схема 8).

В этой связи развитие процедуры амидоалкилирования соединений трехвалентного фосфора по типу реакции Кабачника – Филдса с использованием карбонильных соединений и амидов в качестве аминокомпоненты синтеза, может быть перспективным путем построения *N*-защищенной псевдо-пептидной молекулы (20).

Схема 8



Нами проведен поиск удобной процедуры синтеза *N*-защищенных α -аминофосфорильных соединений путем амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, в качестве которых были исследованы диметил- и дибутил- фосфиты, метилфосфонистая, фенетилфосфонистая, оксиметилфосфонистая и диэтилфосфинистая кислоты, а также 2-(этилоксикарбонил)-этилфосфонистая и 2-(этилоксикарбонил)-пропилфосфонистая кислоты, содержащие в молекуле структурный изостер глицина и аланина соответственно.

Реакция амидоалкилирования, первоначально предложенная для хлоридов трехвалентного фосфора в уксусной кислоте (реакция Олексижина) [26, 27, 28, 29], была в дальнейшем модифицирована в процедуру амидоалкилирования диалкилфосфитов в ацетилхлориде или в смеси уксусной кислоты и

тионилхлорида с участием альдегидов или кетонов, амидов или карбаматов [33]. Применение бензилкарбамата в среде ацетилхлорида позволяет получить *N*-бензилоксикарбонильные производные α -аминоалкилфосфорильных соединений, представляющих интерес для пептидного синтеза [34]. Процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в смеси ацетилхлорида и уксусной кислоты была предложена для синтеза фосфиновых псевдо-пептидных блоков с участием предварительно полностью гидролизованной фосфонистой компоненты [41], вероятно, по причине частичного дезалкилирования эфирных алкоксифосфорильных и алкоксикарбоксильных фрагментов, наблюдаемого в ацетилхлориде. Предварительная попытка амидоалкилирования диметилфосфита и 2-(этоксикарбонил)-пропилфосфонистой кислоты в среде ацетилхлорида позволила обнаружить заметную потерю эфирных групп как в фосфорильном, так и в карбоксильном фрагментах целевой молекулы, что сильно затрудняет выделение целевого продукта. В этой связи актуальным является поиск более мягких условий синтеза *N*-защищенных производных α -аминоалкилфосфорильных соединений. Относительно мягкая процедура амидоалкилирования была предложена для фосфористой кислоты и амидов и заключалась в добавлении альдегида к предварительно нагретой смеси реагентов в уксусном ангидриде [36].

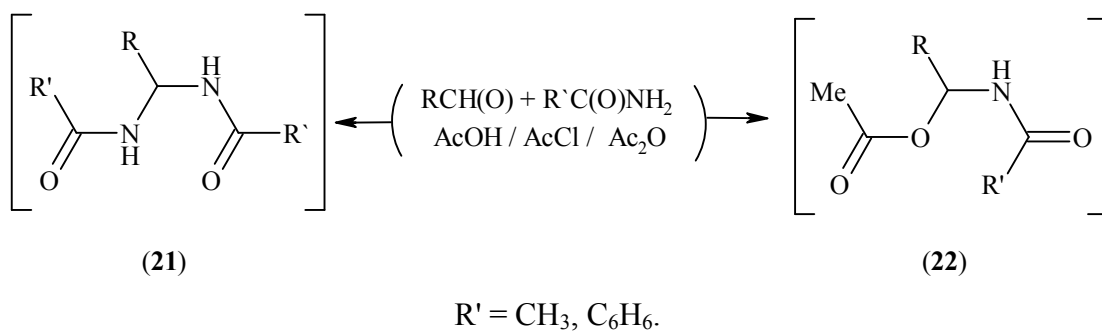
Попытка дальнейшего развития этой процедуры с целью синтеза псевдо- α, α' -дипептидов с использованием ацетамида в качестве аминокомпоненты и фосфонистых кислот, содержащих аминокислотный структурный изостер, привела к удовлетворительным результатам только с участием ароматических альдегидов [37].

Ранее в качестве возможных интермедиатов в реакции амидоалкилирования соединений трехвалентного фосфора были предложены *N, N'*-алкилиденбисамиды (21) [36] и *O, N*-полуаминали – 1-(ациламино)алкил ацетаты (22) [40] (схема 9).

В работе [36] *N, N'*-арилиден- или *N, N'*-алкилиденбисамиды (21) предполагались как возможные интермедиаты в реакции амидоалкилирования, поскольку, достаточно легко образуются из карбонильных соединений и амидов

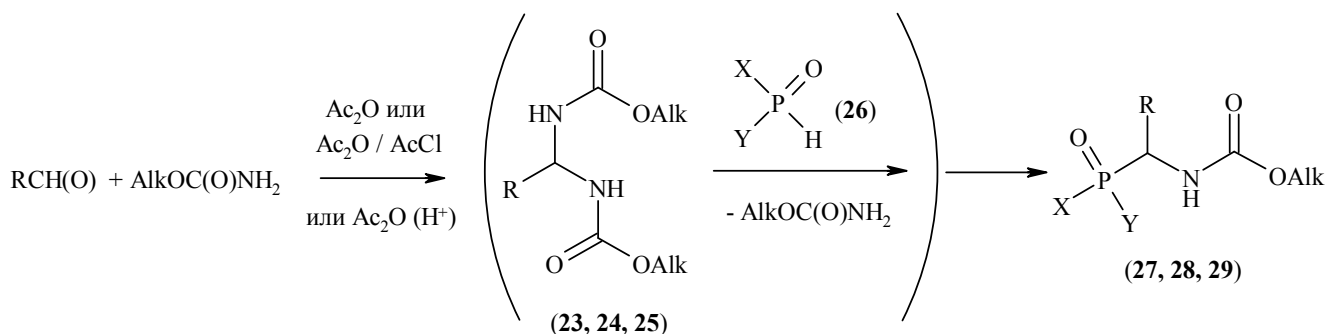
[38, 39], но они не были выделены из реакционной среды. Полуаминали (22) также были постулированы в качестве интермедиатов этой реакции на основании ЯМР-спектра, однако и эти соединения не были выделены из реакционной среды [40].

Схема 9



С целью поиска удобной процедуры синтеза псевдо- α, α' -дипептида мы провели исследование амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида. Нами найдено, что модификация процедуры Олексижина [36] позволяет осуществить взаимодействие метил-, этилкарбамата в качестве аминокомпоненты и альдегидов с различными гидрофосфорильными соединениями с образованием *N*-метилоксикарбонил- и *N*-этилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильных соединений (таблица 2) с достаточно хорошими и удовлетворительными выходами в уксусном ангидриде на холоду [114] (схема 10).

Схема 10



$\text{X} = \text{OMe}, \text{OBu}, \text{Me}, \text{Et}, \text{HOCH}_2, \text{EtO(O)CCH}_2\text{CH}_2, \text{EtO(O)CCH(Me)CH}_2, \text{PhCH}_2\text{CH}_2$; $\text{Y} = \text{OMe}, \text{OBu}, \text{OH}, \text{Et}$;

$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{i-Pr}, \text{i-Bu}, \text{Ph}$; $\text{Alk} = \text{Me}$ (23, 27), Et (24, 28), CH_2Ph (25, 29)

Таблица 2. *N*-Метилоксикарбонил- и *N*-этилоксикарбонил- α -аминофосфорильные соединения (27а-27г, 28а-28ж)

№	Соед.	X	Y	R	Alk	Выход, %
1	27а	Me	OH	Ph	Me	^а 79; ^г 61
2	27б	Me	OH	i-Pr	Me	^а 31
3	27в	Me	OH	i-Bu	Me	^в 51; ^а 32
4	27г	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	OH	i-Bu	Me	^а 32
5	28а	OMe	OMe	Ph	Et	^а 70; ^в 67; ^г 63
6	28б	OBu	OBu	Ph	Et	^в 71; ^г 53
7	28в	Me	OH	Ph	Et	^а 59; ^б 73; ^в 77; ^г 52
8	28г	Me	OH	i-Bu	Et	^а 33; ^б 38; ^в 48; ^г 28
9	28д	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	OH	Ph	Et	^в 71; ^б 65; ^а 57
10	28е	HOCH ₂	OH	Ph	Et	^{а,д} 54
11	28ж	Et	Et	Ph	Et	^а 54

Выходы соединений (28, 29) даны при катализе: (**а**) – TFA (10% mol); (**б**) – TsOH (2% mol); (**в**) - для реакции в среде AcCl/Ac₂O (1 : 4); (**г**) - в среде Ac₂O в отсутствии катализатора; (**д**) - выход свободной аминокислоты.

Смесь уксусного ангидрида и ацетилхлорида (4:1) является наиболее эффективной средой для амидоалкилирования Р-Н соединений (таблица 2, 3), однако, поиск оптимальной смеси не проводился. Псевдопептиды, содержащие *N*-бензилоксикарбонильную (Cbz) защитную группу более предпочтительны для осуществления дальнейшего пептидного построения. Поэтому в процессе изучения амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений также изучен бензилкарбамат (схема 10) в качестве амидо-компоненты и синтезирован ряд новых *N*-Cbz защищенных α -аминоалкилфосфорильных соединений [115] (таблица 3).

Попытки синтеза веществ с применением в качестве amino-компоненты фталимида, ацетамида, трифторацетамида и трет-бутилкарбамата в описанных выше условиях реакции оказались безуспешны или малоэффективны.

Таблица 3. *N*-Бензилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильные соединения (29а-29р)

№	Соед.	X	Y	R	Выход, %
1	29а	OMe	OMe	Ph	^а 63, ^б 73, ^в 69, ^г 56
2	29б	Me	OH	Ph	^б 69, ^в 76, ^г 61, ^е 63, ^{а,е} 69
3	29в	Me	OH	Me	^{а,е,ж} 27, ^в 67, ^е 51, ^{а,е} 62
4	29г	Me	OH	Et	^в 61, ^г 31
5	29д	Me	OH	i-Pr	^в 57, ^г 30
6	29е	Me	OH	i-Bu	^б 46, ^в 53, ^г 33, ^е 41, ^{б,е} 59
7	29ж	PhCH ₂ CH ₂	OH	Et	^в 59, ^г 35
8	29и	PhCH ₂ CH ₂	OH	i-Pr	^в 63, ^г 29
9	29к	PhCH ₂ CH ₂	OH	i-Bu	^а 31, ^в 68
10	29л	HOCH ₂	OH	Ph	^{а,д} 42
11	29м	HOCH ₂	OH	i-Bu	^{а,д} 33
12	29н	EtOOCCH(Me)CH ₂	OH	Ph	^а 54, ^б 63, ^в 69, ^г 43
13	29п	EtOOCCH(Me)CH ₂	OH	Me	^а 33, ^в 57
14	29р	Et	Et	Ph	^а 51, ^в 67, ^г 41

Выходы соединений даны при катализе: (**а**) TFA (10% mol); (**б**) TsOH (2% mol); (**в**) для реакции в среде AcCl/Ac₂O (1:4); (**г**) в среде Ac₂O в отсутствии катализатора; (**д**) выход свободной аминокислоты; (**е**) считая на Р-Н компоненту, для двухкомпонентного варианта синтеза – взаимодействия метилфосфонистой кислоты с соответствующим *N,N'*-алкилиден-бис(бензилкарбаматом); (**ж**) с использованием диэтилацетата уксусного альдегида.

Однако, мягкие условия амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений (26) в уксусном ангидриде с участием метил-, этил- и бензилкарбамата позволили впервые выделить промежуточно образующиеся *N,N'*-бензилиден- и *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбаматы) (Alk=Me (23), Et (24), CH₂Ph (25); схема 10) в качестве интермедиатов реакции [114, 115].

Первоначально образующийся бискарбамат (23, 24, 25) достаточно быстро накапливается и часто кристаллизуется из реакционного раствора, но потом растворяется, взаимодействуя с Р-Н компонентой (26) с образованием целевого *N*-защищенного α -аминоалкилфосфорильного соединения (схема 10), целевой

продукт по мере образования также может иногда кристаллизоваться из реакционного раствора.

Таблица 4. *N,N'*-бензилиден- и *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбаматы) (Alk=Me (23), Et (24), CH₂Ph (25)).

№	Соед.	R	Alk	Выход, %
1	23a	Ph	Me	^a 61
2	24a	Ph	Et	^a 72
3	24б	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Et	^a 57, ^б 67
4	24в	CH ₂ Ph	Et	^б 61
5	25a	Ph	PhCH ₂	^a 76
6	25б	CH ₃	PhCH ₂	^a 64, ^б 71
7	25в	CH ₂ CH ₃	PhCH ₂	^a 67
8	25г	CH(CH ₃) ₂	PhCH ₂	^a 77
9	25д	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	PhCH ₂	^a 63
10	25е	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	PhCH ₂	^a 53
11	25ж	CH ₂ OCH ₂ Ph	PhCH ₂	^б 53

Примечание. Выходы соединений (23, 24, 25) приведены для следующих реакций: (а) – взаимодействие альдегидов с карбаматами в уксусном ангидриде при кислотном катализе TFA (5-10% mol); (б) – взаимодействие диалкилацеталей с карбаматами в уксусном ангидриде при кислотном катализе TFA (50-250% mol);

Прервав ход трехкомпонентной реакции на ранней стадии и анализируя выделенные продукты, мы обнаружили наличие в реакционной массе смесь *N*-алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильного соединения (27, 28, 29) и соответствующего бискарбамата (23, 24, 25) в различном соотношении в зависимости от реакционной способности реагентов и времени взаимодействия. Использование хроматографии на силикагеле позволяет разделить эти соединения и охарактеризовать их в индивидуальном виде с использованием ТСХ, и ¹H, ¹³C и ³¹P ЯМР спектроскопии.

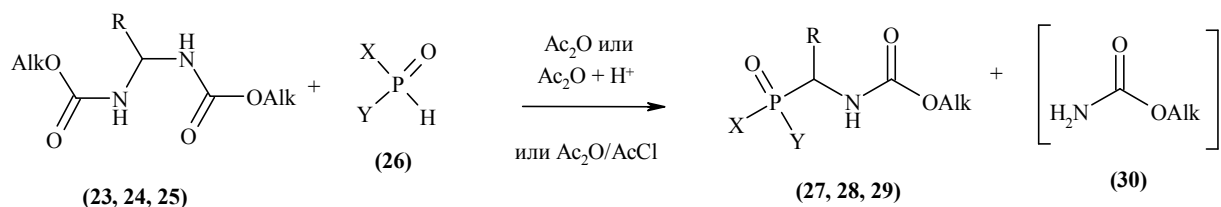
Эти данные достаточно неожиданны, т.к. в литературе сложилось мнение, что более вероятными интермедиатами трехкомпонентной реакции являются

ацетаты (22) (схема 9), которые выглядят более предпочтительными, если мы принимаем механизм реакции, включающий стадию нуклеофильной атаки атома фосфора Р-Н компоненты на электрофильный углеродный центр ацетата (22), содержащего хорошую уходящую ацетилокси-группу.

3.3. Изучение двухкомпонентной реакции гидрофосфорильных соединений с бискарбаматами

Полученные данные являются хорошим обоснованием для изучения двухкомпонентной реакции гидрофосфорильных соединений (26) с бискарбаматами (23, 24, 25) – стабильными интермедиатами реакции. Мы нашли, что предварительно синтезированные бискарбаматы способны реагировать на холоду с гидрофосфорильными соединениями в среде уксусного ангидрида или в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (1:4) с образованием целевых α-аминоалкилфосфорильных соединений (27, 28, 29) (схема 11).

Схема 11



R=Me, Et, i-Pr, i-Bu, Ph; Alk=Me (23, 27), Et (24, 28), CH_2Ph (25, 29)

X=OMe, OBu, Me, Et, HOCH_2 , $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2$, $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}(\text{Me})\text{CH}_2$, PhCH_2CH_2 ; Y=OMe, OBu, OH, Et;

Наблюдение за ходом реакции с использованием ЯМР ^{31}P спектроскопии позволило обнаружить 'большую реакционную способность бензилиденбискарбамата по сравнению с алкилиденбискарбаматом. Кроме того, мы нашли, что *N,N'*-бензилиденбис(бензилкарбамат) (25а, R = Ph) реагирует с метилфосфонистой кислотой, образуя (29б*) с 'большими выходами, чем *N,N'*-изоамилиденбис(бензилкарбамат) (25д, R = i-Bu) в реакции с метилфосфонистой кислотой с образованием (29е*), как в среде уксусного ангидрида, так и в среде

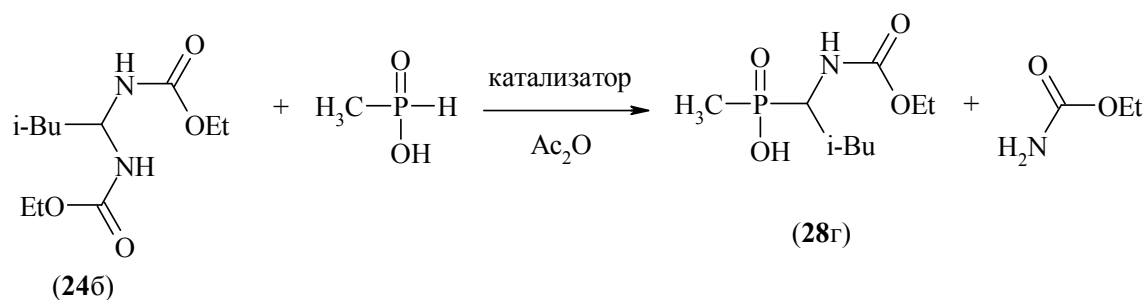
Ac₂O / AcCl (4:1). Эти данные указывают на электрофильную природу *N,N'*-алкилиденбискарбаматов. Однако, необходимо отметить, что при исследовании гидрофосфорильных соединений (26) различного строения и потенциально различной нуклеофильности (диметилфосфит – алкилфосфонистые кислоты – диэтилфосфинистая кислота), нам не удалось обнаружить явного нуклеофильного характера фосфорной компоненты, как в трехкомпонентной, так и в двухкомпонентной версиях синтеза.

Необходимо отметить, что взаимодействие алкилкарбамата, альдегида и гидрофосфорильного соединения, а также бискарбамата с Р-Н компонентой в среде уксусного ангидрида является кислотнo катализируемым, в отличие от ранее опубликованных отрицательных данных для трехкомпонентного варианта реакции [36].

Добавление трифторуксусной кислоты (TFA), *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) к смеси реагентов в уксусном ангидриде или проведение как трехкомпонентного, так и двухкомпонентного вариантов реакции в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (1:4) приводит к заметному увеличению скорости реакции, что подтверждается и увеличением выхода продуктов реакции [114, 116]. Отметим, что в среде бензола или толуола, этанола, диоксана, тетрагидрофурана взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями не происходит.

Ниже представлены данные изучения взаимодействия *N,N'*-изоамилиденбис(этилкарбамата) (24б) и метилфосфонистой кислоты (схема 12) с использованием метода ³¹P ЯМР спектроскопии (рис.2 и 3).

Схема 12



Взаимодействие бискарбаматов с Р-Н соединениями в среде уксусного ангидрида протекает удовлетворительно на холоду без катализа, лучше с добавлением кислого катализатора (TFA или TsOH) (рис. 2), заметно лучше реакция проходит и в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида, а также в среде ацетилхлорида, но в последнем случае происходит заметное дезалкилирование алкилоксифосфорильного и алкилоксикарбонильного фрагментов.

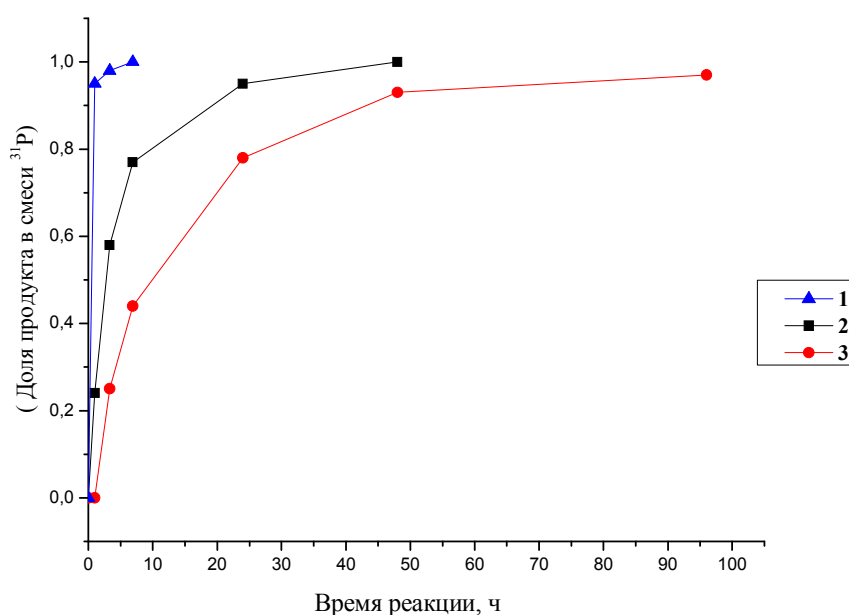
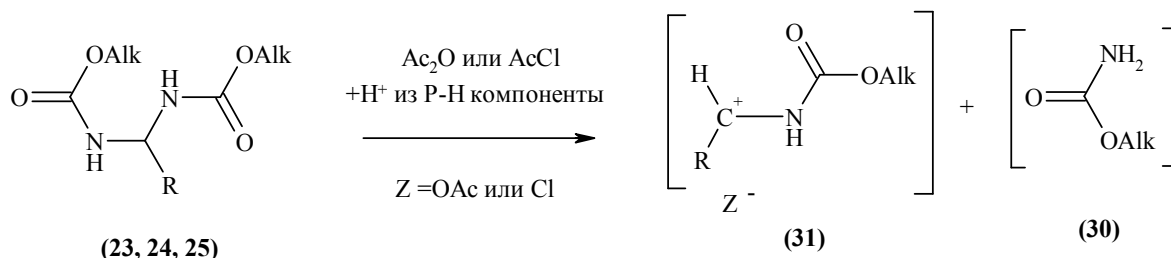


Рисунок 2. Зависимость содержания продукта (28г) реакции в реакционной смеси (соотношение интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции и кислотного катализа в уксусном ангидриде: (1) - п-толуолсульфокислота (2 мол.%), (2) – трифторуксусная кислота (10 мол.%), (3) – в отсутствие катализатора.

Полученные результаты позволяют заключить, что амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений представляет собой многостадийный процесс, причем стадией, определяющей скорость, вероятно, является протонирование атомов кислорода ($\text{C}=\text{O}$) или азота в амидном фрагменте молекулы интермедиата – бискарбамата (23, 24, 25), с последующим вероятным выделением молекулы алкилкарбамата (30) и образованием промежуточного реакционноспособного *N*-(алкилоксикарбонил)- или *N*-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона (31)

(схема 13). Условия образования аналогичных N-ацилиминиевых ионов и данные их реакционной способности опубликованы ранее [38, 39].

Схема 13



Мы предполагаем, что все последующие стадии процесса амидоалкилирования протекают чрезвычайно быстро и не влияют на общую скорость реакции.

Интересно отметить, что в избытке уксусного ангидрида возможно образование интермедиата - соли (31) ($\text{Z} = \text{OAc}$), являющегося ионным аналогом 1-(ациламино)алкил ацетата (22) (схема 9), предположенного ранее Сорока [40] в качестве возможного интермедиата реакции. Однако, мы полагаем, что образования молекулы ацетата (22) не происходит, т.к. сразу после образования катиона (и соли) (31) атом трехвалентного фосфора, обладающий неподеленной электронной парой, атакует положительно заряженный углеродный атом N-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона (31) с образованием желаемой фосфор – углеродной связи.

Было обнаружено, что бискарбаматы не взаимодействуют с гидрофосфорильными соединениями в ледяной уксусной кислоте. В то время как в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида наблюдается образование продукта. Наибольшая скорость реакции наблюдается в чистом уксусном ангидриде (рис. 3).

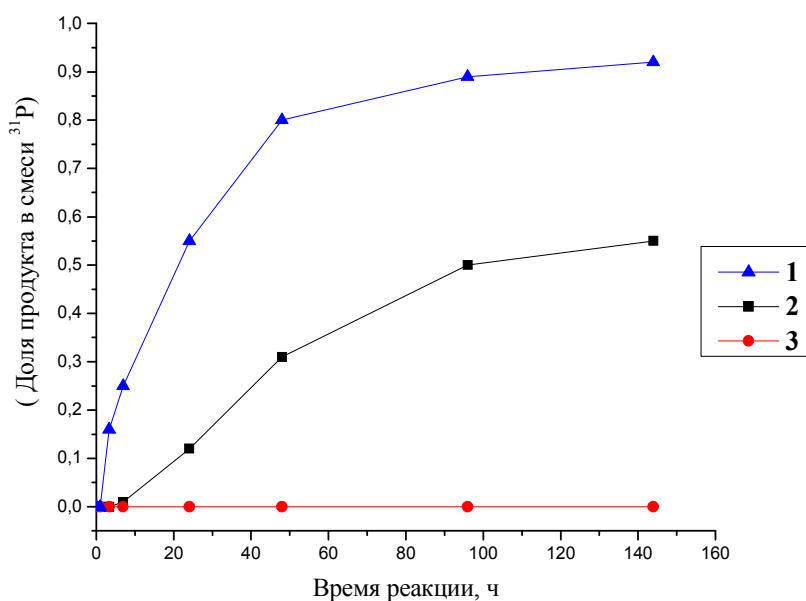
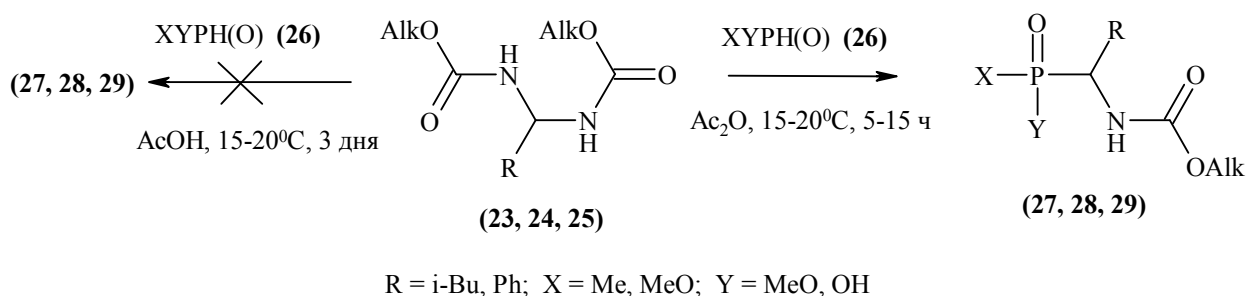


Рисунок. 3. Зависимость доли продукта реакции (28г) в реакционной смеси (соотношения интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции при разбавлении толуолом в соотношении (1:1) в: (1) - уксусном ангидриде, (2) - смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты и (3) - в уксусной кислоте.

На основании полученных результатов следует, что бискарбаматы (23, 24, 25) взаимодействуют с гидрофосфорильными соединениями (метилфосфонистой кислотой или диметилфосфитом) в уксусном ангидриде на холоду и без дополнительного кислого катализа, в то время как в уксусной кислоте образования соответствующих α -амидоалкилфосфорильных соединений (27, 28, 29) на холоду не происходит (схема 14).

Схема 14



Необходимо отметить, что в обоих случаях кислый катализ одинаков и обусловлен уксусной кислотой, или используемой в качестве среды реакции, или образующейся в процессе взаимодействия Р-Н компоненты с уксусным ангидридом.

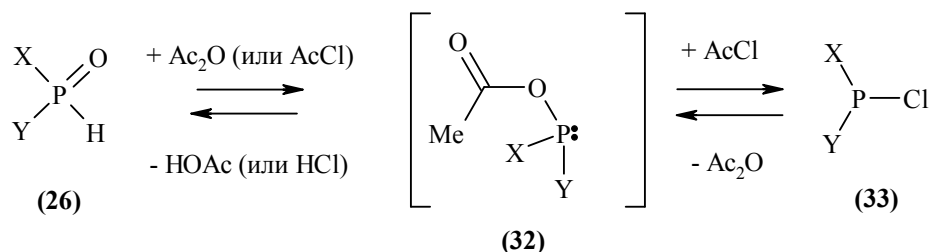
Этот результат может свидетельствовать о следующем:

- 1) исходная Р-Н компонента и интермедиат – бискарбамат непосредственно не участвуют в образовании целевой фосфор-углеродной связи,
- 2) относительно слабая уксусная кислота способна обеспечить образование промежуточного ацилиминиевого катиона (31) в соответствии со схемой 13,
- 3) исходная фосфорная компонента в среде уксусного ангидрида, вероятно, образует более реакционноспособное соединение по отношению к ацилиминиевому катиону.

3.4.1. Вероятный механизм трехкомпонентной реакции взаимодействия альдегида, алкилкарбамата и гидрофосфорильного соединения

Мы предполагаем, что соединением, непосредственно взаимодействующим с ацилиминиевым катионом (31) может быть Р-ОАс производное трехвалентного фосфора (32) (схема 15) [114, 116].

Схема 15



Вероятно, в среде ацетилхлорида гидрофосфорильные соединения (26) превращаются в соответствующие хлориды трехвалентного фосфора (33) с первоначальным образованием Р-ОАс соединений (32) (схема 15). Р-ОАс форму (32) можно рассматривать как промежуточную между Р(О)-Н и Р-Cl «крайними»

формами, участвующими в равновесном процессе, протекающем в среде $\text{AcOH-Ac}_2\text{O-AcCl}$ (схема 15). Если увеличение содержания ацетилхлорида в смеси сдвигает равновесие в сторону образования хлоридов трехвалентного фосфора (33), то увеличение содержания уксусной кислоты в смеси сдвигает равновесие к образованию гидрофосфорильной формы (26). Возможно, уксусный ангидрид является более мягким и наиболее удобным растворителем-реагентом для образования P-OAc производных (32).

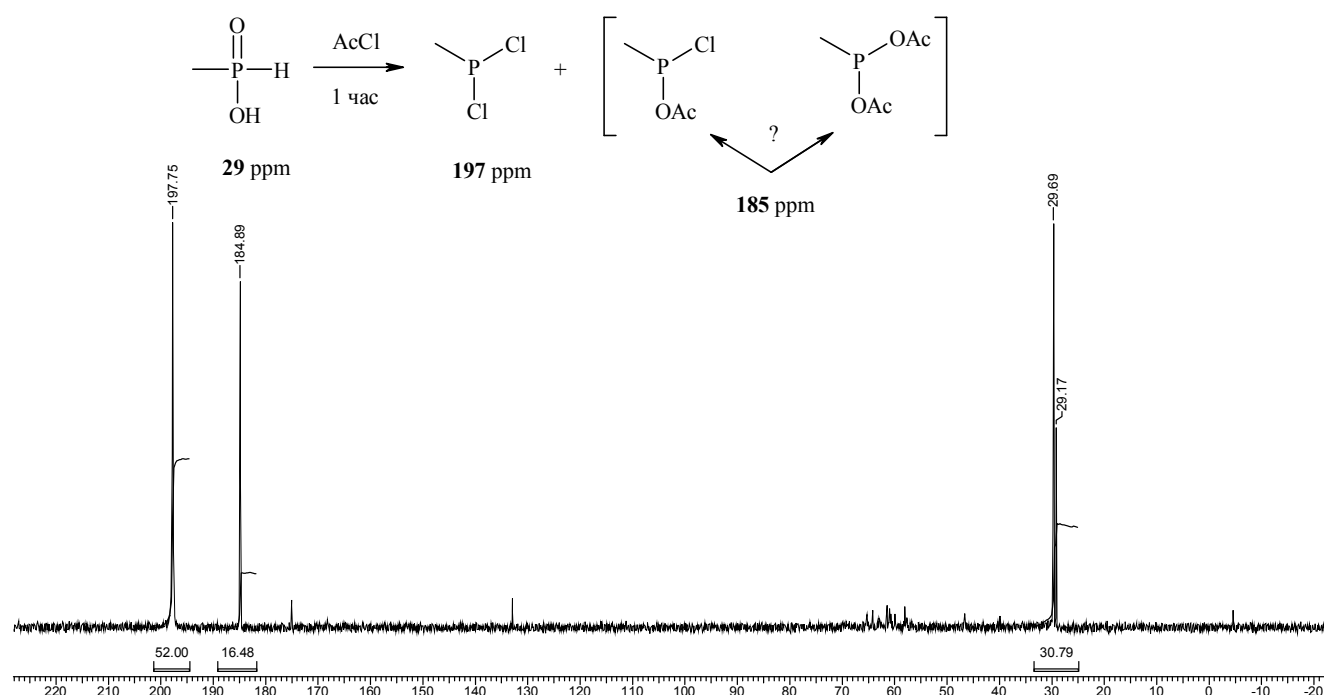
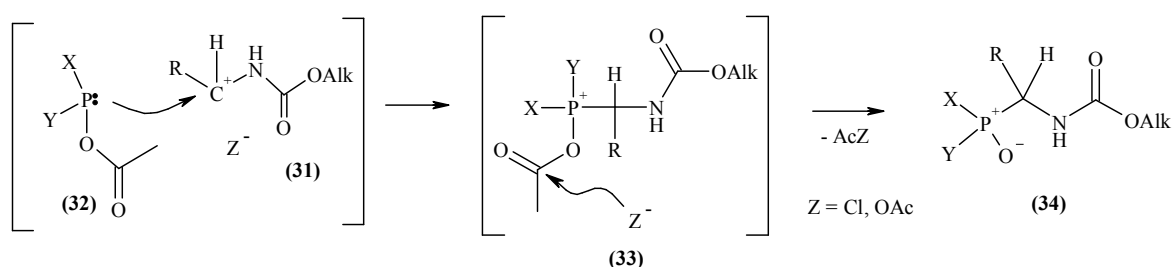


Рисунок. 4. ^{31}P ЯМР-спектр метилфосфонистой кислоты в ацетилхлориде через 1 час.

Мы обнаружили два сигнала фосфора в области, характерной для трехвалентных фосфорных соединений в спектре ЯМР ^{31}P раствора метилфосфонистой кислоты в ацетилхлориде, а также в спектре ЯМР ^{31}P раствора метилдихлорфосфина в уксусном ангидриде. Один сигнал в области δ 198 м.д. соответствует атому фосфора метилдихлорфосфина. Мы предполагаем, что второй сигнал в области δ 185 м.д. может соответствовать какому-либо из двух формально возможных P-OAc производных метилфосфонистой кислоты $\{\text{MeP(OAc)Cl}$ или MeP(OAc)_2 , причем, образование последнего соединения в избытке уксусного ангидрида представляется более вероятным}.

Ацилпроизводные трехвалентного фосфора (32) (схема 16) могут быть более реакционноспособными по отношению к ацилиминиевым катионам (31) в сравнении с исходными Р-Н соединениями, т.к. содержат в молекуле как нуклеофильный атом фосфора, так и электрофильный углеродный атом АсО группы и следовательно могут легко вступать в превращения по типу реакции Арбузова [117] (схема 16).

Схема 16

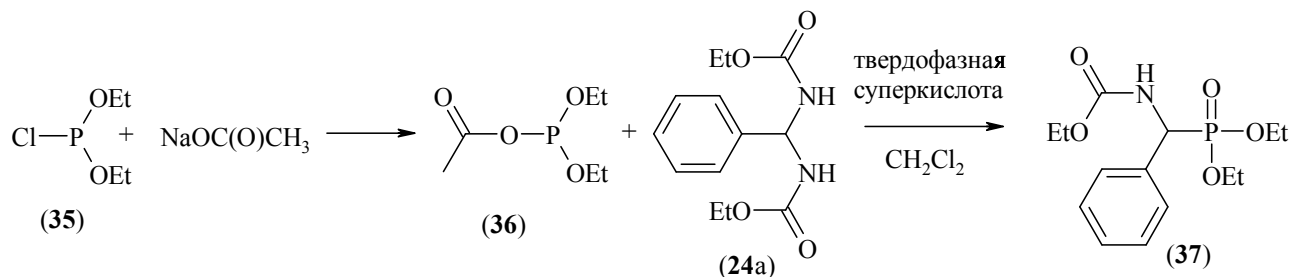


Нуклеофильный атом трехвалентного фосфора молекулы (32) может атаковать положительно заряженный атом углерода образующегося иминиевого катиона (31) с последующим образованием фосфор-углеродной связи. Затем быстро протекающая атака аниона (Z) на электрофильный углеродный атом АсО-фрагмента промежуточно образующегося фосфониевого интермедиата (33) приводит к целевому α-амидофосфорильному соединению (34) (схема 16).

Для подтверждения нашей гипотезы взаимодействия Р-ОАс производного мы предварительно синтезировали ацилфосфит и ввели его в реакцию с бискарбаматом. В качестве кислотного катализатора для генерации ацилиминиевого катиона мы использовали сульфатированную двуокись титана – твердофазную суперкислоту. Следует отметить, что без кислотного катализа продукт не образуется (схема 17).

На основании полученных результатов следует, что реакция скорее всего протекает через ацилиминиевый катион, который образуется в результате протонирования бискарбамата бренстедовскими центрами твердофазной суперкислоты.

Схема 17



Для более глубокого понимания механизма реакции требуются дополнительные исследования, однако, образование промежуточно образующегося реакционного Р-ОАс производного трехвалентного фосфора представляется достаточно вероятным в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений (схема 16), что может объяснить уникальную положительную роль уксусного ангидрида (или уксусной кислоты для хлоридов трехвалентного фосфора или ацетилхлорида в случае гидрофосфорильных соединений) для обсуждаемого типа реакций.

Таким образом, в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида обнаружены, выделены и идентифицированы в качестве интермедиатов *N,N'*-алкилиденбискарбаматы, исследована двухкомпонентная реакция - взаимодействие гидрофосфорильных соединений с предварительно синтезированными бискарбаматами в среде уксусного ангидрида и других растворителях, изучено влияние строения бискарбаматов и фосфорной компоненты, а также кислого катализа на протекание двухкомпонентной реакции.

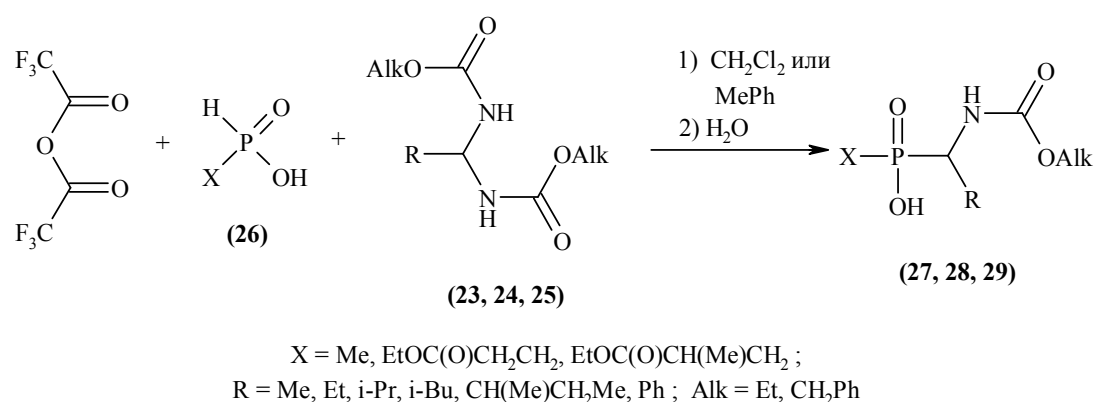
Полученные данные позволяют предположить образование ацилиминиевого катиона в результате протонирования амидного фрагмента интермедиата - бискарбамата с последующим вероятным выделением молекулы алкилкарбамата. Кроме того, мы предполагаем промежуточное образование Р-ОАс производных трехвалентного фосфора, как более реакционноспособных соединений, чем исходные гидрофосфорильные соединения в трехкомпонентной реакции амидоалкилирования (схема 16).

Результаты исследований позволяют предложить новую версию механизма трехкомпонентной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, являющейся многостадийным процессом, включающим стадию образования бискарбаматов, и последующую стадию, вероятно, протекающую по типу реакции Арбузова с участием генерированных *in situ* в условиях реакции *N*-(бензилоксикарбонил) иминиевого катиона (31) и *P*-OAc производного трехвалентного фосфора (32) (схема 16).

3.4.2. Реакция по типу Арбузова *N*-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных *in situ* трифторуксусным ангидридом

Результаты исследований позволяют предложить идею первоначальной генерации ацилфосфита (32) *in situ* с последующей кислотной активацией образования иминиевого катиона *in situ*, взаимодействие которых протекает по схеме реакции Арбузова [116]. Нами предложена процедура синтеза *N*-защищенных α -аминоалкилфосфиновых кислот (схема 18) с добавлением трифторуксусного ангидрида (ТФАА) к смеси гидрофосфорильного соединения (26) и *N,N'*-алкилиденбискарбамата (23, 24, 25) в растворе хлористого метилена или толуола на холоду с последующей водной обработкой реакционной массы [118].

Схема 18



Данная процедура позволяет получить *N*-алкоксикарбонил- α -аминоалкилфосфиновые кислоты (27, 28, 29), синтезированные нами ранее и

описанные в предыдущей главе, и новые *N*-защищенные аминфосфиновые кислоты с хорошими и удовлетворительными выходами (таблица 4). В качестве гидрофосфорильной компоненты исследовались метилфосфонистая кислота и фосфонистые кислоты, содержащие структурный изостер глицина и аланина, 2-(этилоксикарбонил) этилфосфонистая и 2-(этилоксикарбонил) пропилфосфонистая кислоты (таблица 4).

Таблица 4. *N*-Алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфиновые кислоты

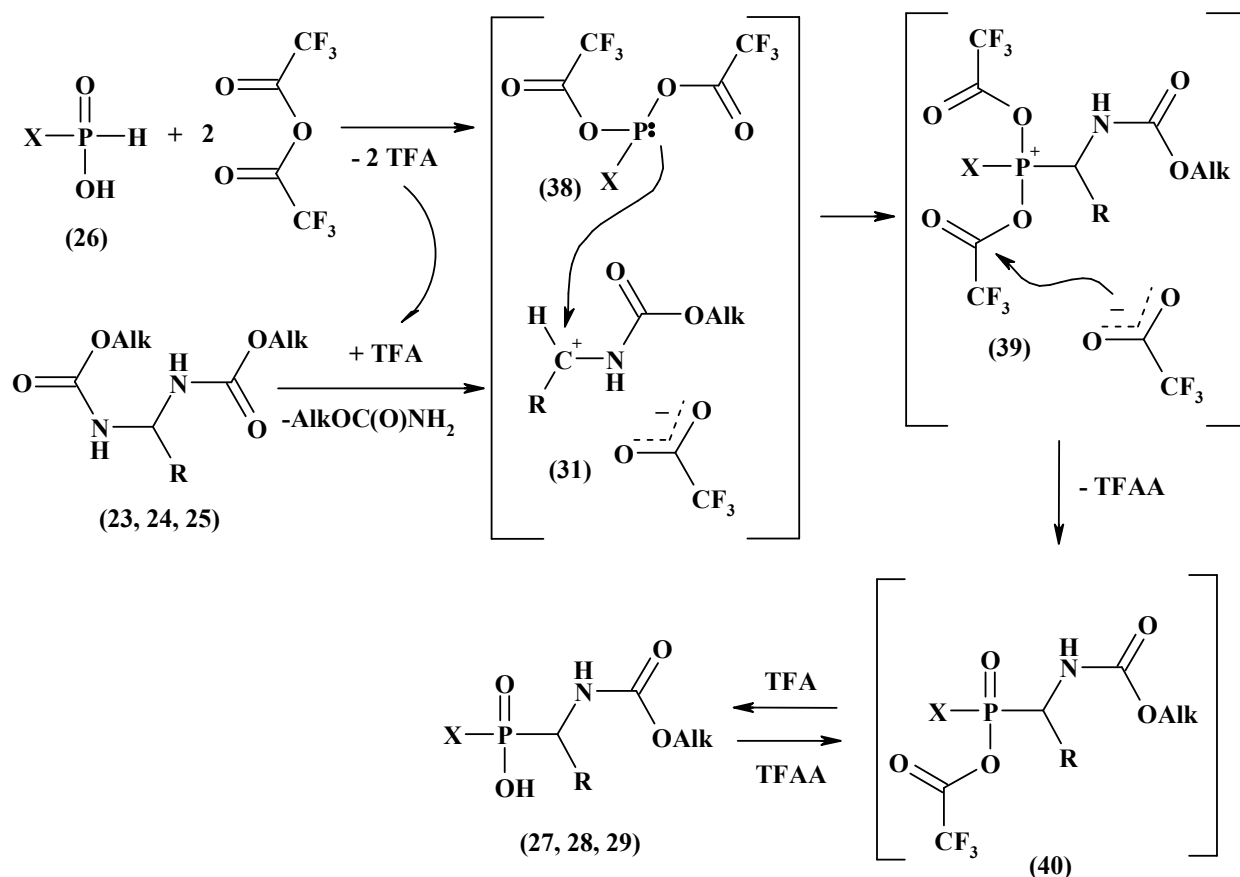
№	Соед.	X	R	Alk	Выход, %
1	28в	CH ₃	Ph	CH ₂ CH ₃	^a 57.6
2	28г	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	^a 62.3, ^б 17.0, ^в 42.3
3	28д	EtOOCCH ₂ CH ₂	Ph	CH ₂ CH ₃	^a 59.4
4	29б	CH ₃	Ph	CH ₂ Ph	^a 61.7
5	29в	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	^a 67.1
6	29г	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	^a 58.7, ^б 14.1, ^г 31.7
7	29д	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	^a 51.8, ^б 15.3
8	29е	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	^a 64.2
9	29с	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	^a 50.3
10	29т	EtOOCCH ₂ CH ₂	Ph	CH ₂ Ph	^a 55.8
11	29у	EtOOCCH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	^a 51.5
12	29ф	EtOOCCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	^a 49.4
13	29р	EtOOCCH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	CH ₂ Ph	^a 37.5
14	29х	EtOOCCH(CH ₃)CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	^a 28.3, ^д 50.3
15	29ц	EtOOCCH(CH ₃)CH ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	^a 30.7, ^д 48.5

Примечание. (а) - 1.0 эквивалент TFAA; (б) - 0.5 эквивалент TFAA (17 ч.); (в) - 0.8 эквивалент TFAA; (г) - 1.5 эквивалент; (д) - исходная фосфонистая кислота предварительно соупарена с уксусным ангидридом на холоду.

Процедура добавления трифторуксусного ангидрида (TFAA) к раствору смеси фосфонистой кислоты (26) и *N,N'*-алкилиденбисалкилкарбамата (23, 24, 25) в хлористом метиле или толуоле при комнатной температуре обуславливает первоначальное генерирование $P^{(III)}$ -OC(O)CF₃ производного трехвалентного фосфора (38) *in situ* в результате взаимодействия фосфонистой кислоты (26) и

TFAA с выделением трифторуксусной кислоты (TFA), которая инициирует последующее генерирование *N*-алкилоксикарбонил-иминиевого катиона (соли) (31) *in situ* из *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбамата) (23, 24, 25) (схема 19) [118].

Схема 19



Удовлетворительное образование целевых *N*-(алкилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфиновых кислот (27, 28, 29) в среде органического растворителя в соответствии с новой процедурой, основанной на нашей версии механизма амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, является подтверждением предложенного нами механизма (схема 19). Атом фосфора бис(трифторацетил)фосфонита (38), обладающий неподеленной электронной парой, атакует положительно заряженный углеродный атом *N*-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона (31) с образованием целевой фосфор – углеродной связи. Последующая атака аниона CF_3COO^- на электрофильный углерод ацильного фрагмента образовавшегося фосфорсодержащего катиона (39) приводит к образованию фосфорильного фрагмента целевого фосфината и

регенерации молекулы TFAA. Таким образом, процесс протекает по схеме реакции Арбузова и приводит к образованию эфиров фосфиновых кислот (40), которые представляют собой смешанные ангидриды соответствующей фосфиновой и трифторуксусной кислот. В отличие от классической реакции Арбузова нуклеофильная атака атома фосфора в данном случае происходит по катиону, а не по электрофильному углероду нейтрального соединения (обычно, галогеналкана). Вероятно, атака CF_3COO^- аниона ацильного фрагмента происходит чрезвычайно быстро, сразу вслед за образованием фосфор-углеродной связи, т.к. анион образован до момента осуществления атаки атома фосфора по заряженному атому углерода иминиевого катиона в отличие от классической реакции Арбузова.

Полученные результаты находятся в согласии с данными исследования амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, в том плане, что стадией, определяющей скорость реакции является кислотно катализируемое образование реакционных ацилиминиевых катионов (солей), все остальные стадии протекают чрезвычайно быстро и на общую скорость процесса не влияют.

Оптимальным соотношением реагентов – фосфонистая кислота (26) : *N,N'*-алкилиден-бис(алкилкарбамат) (23, 24, 25) : TFAA является 1 : 1 : 1 (таблица 4). Это может быть косвенным подтверждением, что трифторуксусный ангидрид выступает в качестве не только катализатора реакции, но и реагента и, в соответствии с предложенным механизмом реакции, должен входить в состав образующихся соединений, что было подтверждено анализом продуктов реакции с помощью ЯМР спектроскопии.

Ниже приведен ^{31}P ЯМР спектр реакционной массы на заключительной стадии синтеза 1-(бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновой кислоты (29г), который можно представить как характерный для ряда соединений, полученных в соответствии с предложенной процедурой.

ЯМР ^{31}P спектр реакционной массы после полного исчезновения сигнала исходной метилфосфонистой кислоты содержит сигнал фосфиновой кислоты (29г), который представляет собой синглет в области 53.3 м.д., а также два

сигнала в области 52.1 м.д. и 52.8 м.д., соответствующие сигналам диастереомеров трифторацетилового эфира фосфиновой кислоты (29г). Существование P-OC(O)CF₃ эфира (смешанного ангидрида трифторуксусной и фосфиновой кислот) (29г) в виде диастереомеров обусловлено наличием в молекуле эфира двух хиральных центров – на атоме фосфора и на α-углеродном атоме. Каждый сигнал диастереомера в спектре ЯМР ³¹P усложнен спин-спиновым взаимодействием ядер фосфора и фтора (просматриваются квадруплеты сигналов фосфора). Спектр свидетельствует в пользу существования равновесия между эфирной и кислой формами (29г), положение которого, возможно, зависит от соотношения трифторуксусной кислоты и трифторуксусного ангидрида. Водная обработка реакционной смеси смещает равновесие в сторону образования целевой кислоты (29г).

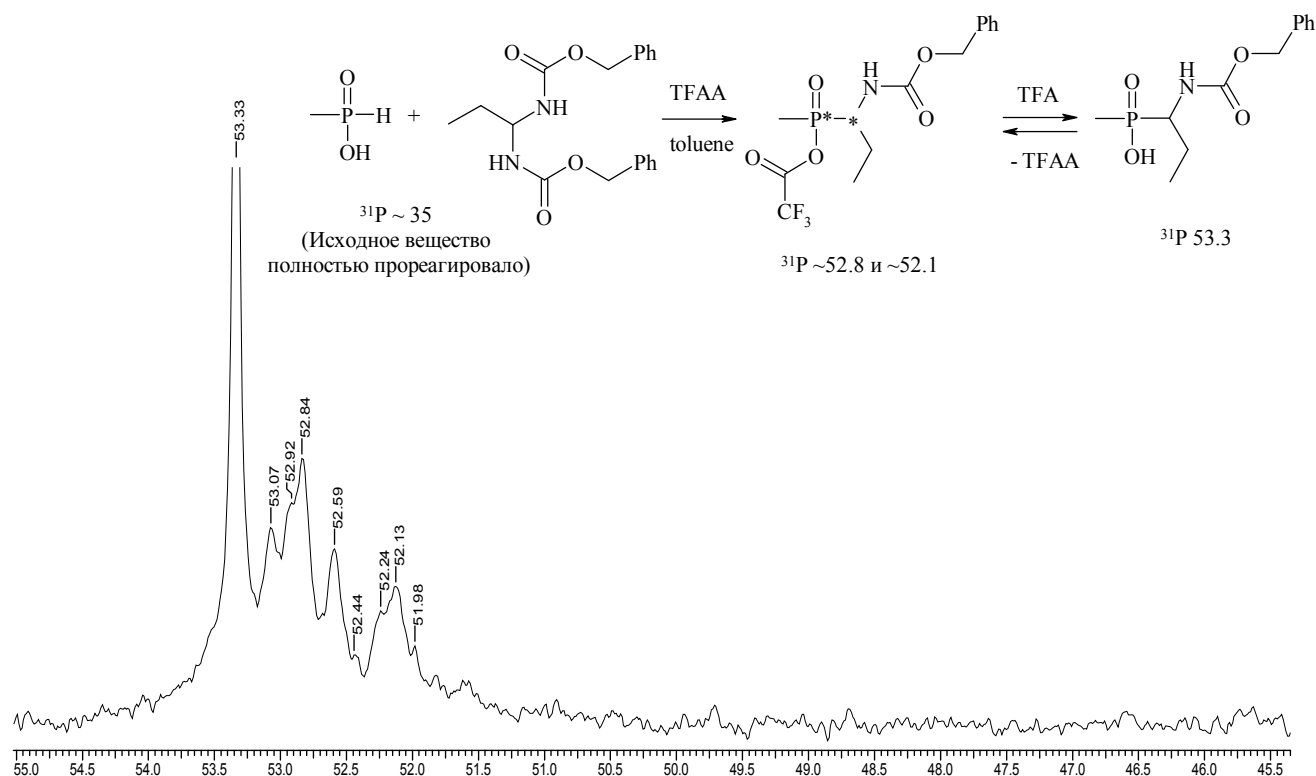


Рисунок 5. ³¹P NMR спектр реакционной смеси метилфосфонистой кислоты и *N,N'*-пропилиден-бис(бензилкарбамата) после добавления TFAA (1:1:1) и перемешивания в толуоле в течение 4 часов на холоду.

3.5. Синтез *N*-защищенных аминоксфиновых кислот из ацеталей. Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов

Как было показано выше, попытки ввести в трехкомпонентную процедуру амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений некоторые малостабильные альдегиды не привели к положительному результату, использование ацеталей альдегидов также оказалось безуспешным или малоэффективным [114].

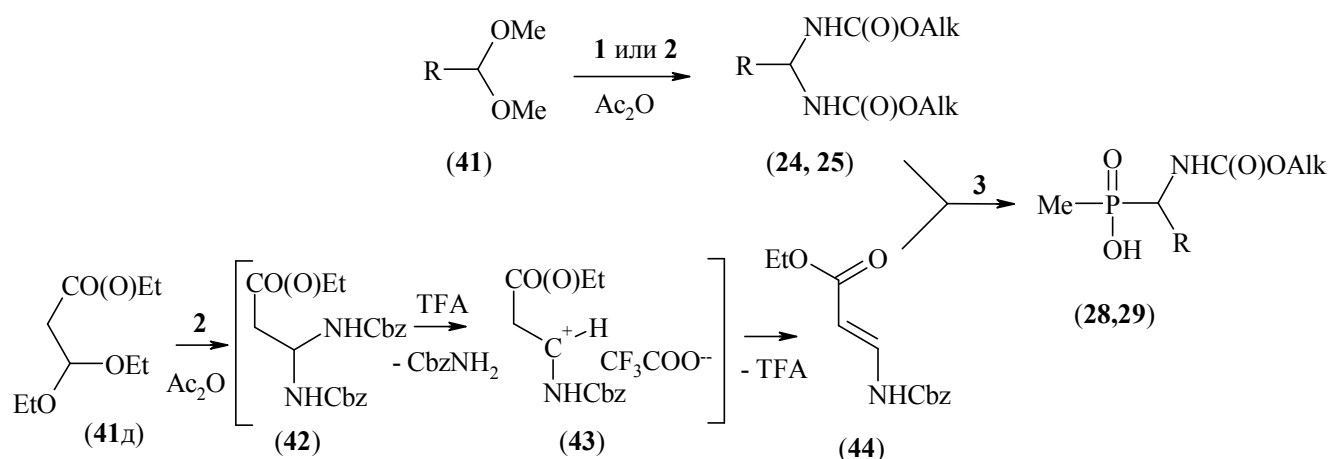
В этой связи *N,N'*-алкилиденбискарбаматы могут быть полезны в качестве стабильных синтетических эквивалентов малостабильных альдегидов при взаимодействии с гидрофосфорильными соединениями в соответствии с предложенной нами процедурой генерирования взаимодействующих между собой по схеме реакции Арбузова иминиевого катиона и $P^{(III)}$ - $OC(O)CF_3$ производного трехвалентного фосфора добавлением трифторуксусного ангидрида (ТФАА) к смеси бискарбамата и Р-Н компоненты (1:1:1) в органическом растворителе. Этот подход открывает возможность синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и пептидов.

Нами были исследованы ацетали альдегидов в качестве исходных соединений для синтеза алкилиденбискарбаматов (24, 25) и β -(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакрилата (44а-д) (схема 20). Взаимодействие последних с гидрофосфорильной компонентой в органической среде с генерированием высокореакционных интермедиатов *in situ* добавлением эквивалента трифторуксусного ангидрида (ТФАА) к смеси реагентов приводит к образованию по схеме реакции Арбузова смешанных $P^{(III)}$ - $OC(O)CF_3$ ангидридов, водная обработка которых дает целевые соединения (28, 29) [119].

В качестве исходных соединений были исследованы ацетали уксусного, изовалерианового, а также бензилоксиуксусного, фенилуksусного (41а-г) и этилоксикарбонилуксусного (41д) альдегидов. Интерес к использованию последних обусловлен поиском удобной процедуры построения изостеров серинового, фенилаланинового и аспарагинового фрагментов в будущей молекуле

фосфинового псевдо-пептида или фосфорильного аналога соответствующей аминокислоты. В качестве гидрофосфорильной компоненты была изучена метилфосфонистая кислота. Нами был предложен подход к использованию альдегидов, генерированных *in situ* из ацеталей в условиях кислого катализа, который необходим также и для последующего взаимодействия альдегида с алкилкарбаматом с получением соответствующих *N,N'*-алкилиденбискарбаматов (24, 25), при этом наличие трифторуксусной кислоты (TFA) удовлетворительно обеспечивает ход реакции. Надо отметить, что поиск иного катализатора, а также оптимального содержания TFA в реакционной смеси не проводился.

Схема 20



1. $2\text{EtOC(O)NH}_2 + \text{TFA}$; 2. $2\text{Cbz-NH}_2 + \text{TFA}$; 3. а) $\text{CH}_3\text{-P(O)OH} + \text{TFAA}$; б) H_2O
 Alk = Et, Bn; R' = CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, BnOCH_2 , PhCH_2 , $\text{CH}_2\text{C(O)OEt}$

Ацетали уксусного, изовалерианового, фенилуксусного и бензилоксиуксусного альдегида, как и ожидалось, взаимодействуют в среде уксусного ангидрида с двумя эквивалентами алкилкарбамата в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) с образованием соответствующего *N,N'*-алкилиденбискарбамата (24, 25). Однако, попытка синтеза аналогичного бискарбамата с участием диэтилацетала этилоксикарбонилуксусного альдегида и двух эквивалентов бензилкарбамата в присутствии двух с половиной эквивалентов TFA в среде уксусного ангидрида неожиданно привела к образованию этилового эфира β -(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакриловой

кислоты (44) (схема 20) [119]. Мы предполагаем, что первоначально образующийся бискарбамат (42) в условиях кислого катализа (TFA) преобразуется в *N*-Cbz-β-аминоакрилат (44) с выделением молекулы бензилкарбамата с промежуточным образованием *N*-(бензилоксикарбонил)-иминиевого катиона (соли) (43). Вероятно, превращению последнего в акрилат (44) способствует наличие электроноакцепторной сложноэфирной группы (схема 20). Последний результат может служить подтверждением предположенного нами ранее кислотно катализируемого образования *N*-алкилоксикарбонилиминиевых ионов из *N,N'*-алкилиденбискарбаматов в многостадийной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

Бискарбаматы (24, 25) вступают в реакцию с метилфосфонистой кислотой и трифторуксусным ангидридом в растворе толуола или хлористого метилена в соответствии с ранее предложенной процедурой генерирования реактивных интермедиатов, взаимодействующих *in situ* по схеме реакции Арбузова с образованием *N*-алкилоксикарбонил-α-аминофосфиновых кислот (28, 29). Взаимодействие β-*N*-Cbz-аминоакрилата (44) с метилфосфонистой кислотой и трифторуксусным ангидридом проходит в растворе толуола на холоду с последующей водной обработкой и выделением соответствующей *N*-Cbz-защитенной α-аминофосфиновой кислоты (29) с хорошим выходом, что подтверждает генерирование *in situ* соответствующих бис(трифторацетил)метилфосфонита и *N*-(бензилоксикарбонил)-иминиевого иона в условиях реакции.

Таблица 5. *N*-Алкилоксикарбонил-α-аминоалкилфосфиновые кислоты

№	Соед.	X	R	Alk	Выход, %
1	28Г'	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	55
2	28И	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	51
3	29В'	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	53
4	29Ч	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₂ Ph	53
5	29Щ	CH ₃	CH ₂ COOEt	CH ₂ Ph	68

Таким образом, предложен общий синтез N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот, включая соединения, содержащие структурный изостерный фрагмент серина, фенилаланина и аспарагиновой кислоты, открывающий принципиальную возможность синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов из ацеталей малостабильных альдегидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C снимали на спектрометре Bruker DPX-200 с рабочей частотой 200.13, 81.0 и 50.3 МГц соответственно относительно тетраметилсилана и H_3PO_4 как внешних стандартов. Спектры регистрировали в CDCl_3 , $d^6\text{-DMSO}$, CD_3OD , D_2O . Химические сдвиги приведены в δ -шкале в миллионных долях. Константы спин-спинового взаимодействия выражались в герцах (Гц).

Масс-спектры снимались на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan MATINCOS 50, прямой ввод, электронный удар, EI – 70 эВ.

Все используемые растворители предварительно очищали по стандартным, описанным в литературе методикам.

Коммерческие препараты использовались без дополнительной очистки.

4.1. Синтез α -аминоалкилфосфиновых кислот. Шиффовы основания в качестве неопределяемой компоненты синтеза

4.1.1. Общая процедура синтеза 1-(N-бензиламино)алкил- и 1-(N-дифенилметиламино)алкил-фенетилфосфиновых кислот (11-12)

Используемые в синтезе α -аминоалкилфосфиновых кислот основания Шиффа на основе бензиламина и дифенилметиламина были предварительно получены по следующей общей методике.

К раствору 0.1 моля бензиламина или дифенилметиламина в 70 мл бензола добавили 0.1 моля соответствующего альдегида, реакционную массу перемешивали в течение часа, добавили безводный сульфат натрия и образовавшуюся смесь оставили на ночь. Сульфат отфильтровали, фильтрат тщательно упарили в вакууме. Остаток согласно данным ^1H ЯМР представлял собой соответствующее шиффово основание и был использован для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

Смесь 1.5 г (18.2 ммоль) гипофосфита аммония и 1.9 г (18.2 ммоль) стирола в 8.1 мл (36.4 ммоль) гексаметилдисилазана в атмосфере аргона перемешивали при кипении смеси при 130 °С в течение 3 часов и затем медленно по каплям добавили 18.2 ммоль соответствующего шиффового основания. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 6-9 часов. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. К охлажденной до комнатной температуры смеси при перемешивании в токе аргона медленно по каплям добавили 5-10 мл воды. Выпавший кристаллический продукт отделили фильтрацией, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 40 мл хлороформа и 10 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира, соединили с основной массой первоначально выделенного кристаллического продукта и после перекристаллизации из изопропанола получили соответствующую 1-(*N*-бензил)амино-алкил-фенетилфосфиновую кислоту (**11a-11d**). 1-(*N*-Дифенилметиламино)алкил-фенетилфосфиновые кислоты (**12**) обычно не выделяли в индивидуальном виде, исключение составляет кислота (**12a**) ($\text{R}=\text{i-Pr}$), которая была выделена и охарактеризована. Органическую и водную фазы разделили, хлороформный раствор упарили и остаток подвергали кислотному гидролизу в течение 15-17 часов с использованием концентрированных соляной или бромистоводородной кислот, реакционную массу упарили в вакууме, остаток растворили в водном спирте и обработали избытком окиси пропилен с последующим выделением и кристаллизацией целевых аминокислот (**13a-13d**). Константы α -аминоалкил фенетилфосфиновых кислот (**13a-13d**) соответствовали данным для этих соединений, полученных гидрированием *N*-бензил производных (**11a-11d**).

4.1.2. Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные *N*-(бензил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (**11a-11d**).

(*N*-бензиламино)метил-фенетилфосфиновая кислота (**11a**).

Выход 62.0%. Т. пл. 200-203°C. Спектр ЯМР ^1H (d^6 -DMSO, δ , м.д.): 2.10 м (2H, CH_2P), 2.75 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.18 д (2H, PCH_2NH , $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц), 4.19 с (уширен.) (2H, CH_2NH), 7.10-7.55 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 28.3, 32.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 52.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.9 Гц), 54.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 127.5 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 130.2, 130.4, 131.5, 132.9 (2C), 141.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d^6$): δ_{p} 38.7 м.д. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): δ_{p} 42.5 м.д. Найдено, %: С 66.17, 66.29; Н 7.05, 7.11; Р 10.57, 10.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.97; Р 10.71.

1-(N-бензиламино)этил-фенетилфосфиновая кислота (11б).

Выход 47.8%, *53.8%. Т. пл. 209-211°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$), δ , м.д.: 1.15 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 15.2 Гц), 1.72 м (2H, CH_2P), 2.60 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.72 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц) (2H, CH_2N), 7.10-7.40 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$), δ , м.д.: 1.37 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 1.81 м (2H, CH_2P), 2.80 м (3H, $\text{CHP} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.18 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.9 Гц) (2H, CH_2NH), 7.05-7.30 м (5H, Ph), 7.35-7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^1H $\{\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{COOH}$ (капля), δ , м.д.}: 1.53 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 14.8 Гц), 2.18 м (2H, CH_2P), 2.91 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.35 м (1H, CHP), 4.39 м (2H, CH_2NH), 7.1-7.35 м (5H, Ph), 7.4-7.6 м (5H, Ph'). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 33.0. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 32.8. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$, δ , м.д.): 44.1. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 11.9, 28.6 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 31.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.5 Гц), 49.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 51.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.3 Гц), 126.5, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 129.7 (2C), 130.0, 130.2 (2C), 131.2, 142.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: С 67.13, 67.17; Н 7.37, 7.41; Р 10.03, 9.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 67.31; Н 7.31; Р 10.21.

1-(N-бензиламино)-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота (11в).

Выход 41.4%, *53.7%. Т. пл. 131-134°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}=9\div 10$, δ , м.д.): 0.85 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 1.63 м (2H, CH_2P), 2.02 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.35 м (1H, CHP), 2.58 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.65 м (2H, CH_2NH), 7.05-7.35 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.08 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 1.18 д (3H,

$\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 1.88 м (2H, CH_2P), 2.30 м (1H, CH), 2.74 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.35 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.7 Гц) (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$), 7.05-7.65 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 32.8. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH~10, δ , м.д.): 41.7. Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 19.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 20.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 28.4, 29.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 35.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.5 Гц), 49.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 52.2, 63.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 82.0 Гц), 127.1, 129.2 (2C), 129.5 (2C), 130.3 (2C), 130.8, 131.3 (2C), 132.7, 143.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: С 68.67, 68.57; Н 8.03, 7.97; Р 9.17, 9.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 68.86; Н 7.91; Р 9.35.

1-(N-бензиламино)-3-метил-бутил-фенетилфосфиновая кислота (11г).

Выход 41.3%, *46.6%. Т. пл. 189-191°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH~10, δ , м.д.): 0.68 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 0.81 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 1.38 м (2H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 1.58 м (1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.76 м (2H, CH_2P), 2.53 м (1H, CHP), 2.69 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 3.72 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2 Гц) (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$), 7.10-7.35 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 5:1, δ , м.д.): 0.77 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 0.84 д (2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 1.68 м (3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHCH}_3}$), 1.82 м (2H, CH_2P), 2.77 м (3H, $\text{CHP}+\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 4.27 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0 Гц) (2H, CH_2NH), 7.1-7.55 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 22.5, 22.6, 26.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 29.1, 33.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.1 Гц), 37.3, 50.9, 54.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 83.8 Гц), 126.8, 128.8 (2C), 129.3 (2C), 130.1 (2C), 130.4, 130.9 (2C), 132.1, 143.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH~10, δ , м.д.): 44.6. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 33.3. Найдено, %: С 69.33, 69.41; Н 8.03, 8.04; Р 9.03, 8.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 69.54; Н 8.17; Р 8.97.

α -(N-бензиламино)бензил-фенетилфосфиновая кислота (11д).

Выход 43.7%, *55.3%. Т. пл. 201-203°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 1.60 м (2H, CH_2P), 2.67 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 3.93 д (1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 9.6 Гц), 3.98 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 14.3 Гц) (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$), 7.05-7.40 м (15H, 3Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH=9-10, δ , м.д.): 1.72 м (2H, CH_2P), 2.43 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 3.35 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2 Гц) (2H, CH_2N), 3.58 д (1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 14.4 Гц), 7.00-7.40 м (15H, 3Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 28.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.0 Гц), 30.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.7 Гц),

51.7 д ($^3J_{PC}$ 4.8 Гц), 60.9 ($^1J_{PC}$ 89.7 Гц), 127.5, 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.6 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 130.6 (2C), 130.7, 130.8 (2C), 131.1, 131.6 (2C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д): 33.1. Спектр ЯМР ^{31}P ($D_2O+NaOD$, pH=9-10, δ , м.д): 39.3. Найдено, %: C 72.11, 72.05; H 6.85, 6.81; P 8.42, 8.51. $C_{22}H_{24}NO_2P$. Вычислено, %: C 72.31; H 6.62; P 8.48.

Продукт присоединения силилфенетилфосфонита к шиффову основанию, полученному из дифенилметиламина и изобутиральдегида, после водного гидролиза был выделен в индивидуальном виде (**12a**, R = i-Pr) и выкристаллизован из эфира, затем перекристаллизован из смеси эфир-спирт.

1-(N-Дифенилметил)амино-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота (12a).

Выход 32.6%. Т. пл. 90-92°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.07 д (3H, $\underline{CH_3}CH$, $^3J_{HH}$ 6.8 Гц), 1.15 д (3H, $\underline{CH_3}CH$, $^3J_{HH}$ 6.8 Гц), 2.03 м (2 H, CH_2P), 2.38 м (1H, $\underline{CH}CH_3$), 2.65 дд (1H, CHP , $^3J_{HH}$ 4.8 Гц, $^2J_{PH}$ 9.7 Гц), 2.80 м (2H, $\underline{CH_2}CH_2P$), 5.36 с (1H, $\underline{CH}Ph_2$), 6.86 с (уширен.) (1H, NH), 7.1-7.55 м (18H, 3Ph+OH+HOH). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 51.9. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 19.2, 21.3 д ($^3J_{PC}$ 8.8 Гц), 27.9 (2C, уширен.), 31.4 д ($^1J_{PC}$ 88.6 Гц), 58.3 д ($^1J_{PC}$ 92.6 Гц), 65.7 д ($^3J_{PC}$ 7.0 Гц), 126.1, 127.8 (2C), 127.9, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 141.3 д ($^3J_{PC}$ 26.4 Гц). Найдено, %: C 70.34, 70.28; H 7.75, 7.65; P 7.03, 7.13. $C_{25}H_{30}NO_2P \times H_2O$. Вычислено, %: C 70.57; H 7.58; P 7.28.

4.1.3. Синтез аминокислот (13a-13д) гидрированием N-(бензил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (11a-11д).

Раствор 2 ммоль 1-(N-бензиламино)алкил-фенетилфосфиновой кислоты (**11a-11д**), 5 ммоль формиата аммония и суспензию 0.5 г 5% или 10% палладия на угле перемешивали в 5-7 мл спирта при комнатной температуре. Степень превращения контролировали с помощью методов ТСХ и 1H , ^{31}P ЯМР спектроскопии. Катализатор удалили фильтрацией через слой целита и фильтрат

упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси спирт/эфир и перекристаллизовали из водного спирта.

Выделенные аминокислоты представляют собой белые кристаллические порошки с характерной высокой точкой плавления (с разложением). Выходы аминифосфиновых кислот (**13а-13д**) составляют 52-71%, считая на исходную (N-бензил)-аминозамещенную фосфиновую кислоту (**11а-11д**).

4.1.4. Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (**13а-13д**).

Синтез соответствующих (N-бензил)аминометил- (**11а**, $Z=\text{CH}_2\text{Ph}$) и (N-дифенилметил)аминометил- (**12б**, $Z=\text{CHPh}_2$) фенетилфосфиновых кислот был осуществлен с использованием соответствующих иминиевых тримеров – 1,3,5-трис(бензил)- и 1,3,5-трис(дифенилметил)-гексагидро-s-триазины (**14**) (схема 5) в соответствии с аналогичной методикой синтеза N-замещенных аминифосфиновых кислот (**11-12**), представленной выше. Синтез триазинов (**14**) был предварительно осуществлен из формалина и соответствующих аминов с добавлением небольших количеств гидроксида калия в качестве катализатора. Последующее гидрирование кислоты (**11а**) ($Z=\text{CH}_2\text{Ph}$) или гидролиз кислоты (**12б**) ($Z=\text{CHPh}_2$) приводит к целевой аминокислоте (**13а**).

Аминометил-фенетилфосфиновая кислота (**13а**).

Выход 52.3% (гидрогенолиз **11а**); 13.8% (гидролиз **12б** масло, дан суммарный выход исходя из гипофосфита аммония). Т. пл. 279-281°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.): 1.88 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.85 д (2H, PCH_2NH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц), 7.10-7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 36.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 27.5, 30.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.1 Гц), 37.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 126.4, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 141.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: C 54.11, 54.03; H 7.17, 7.23; P 15.41, 15.34. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 54.27, H 7.08, P 15.55.

1-Амино-этил-фенетилфосфиновая кислота (**13б**).

Выход 61.9% (гидрогенолиз **11б**). Т. пл. 244-246 °С. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 1.37 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 2.00 м (2H, CH_2P), 2.84 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.28 м (1H, CHP), 7.2-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 40.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 12.0, 26.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 28.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.8 Гц), 44.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 126.1, 127.7 (2C), 128.4 (2C), 140.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц). Найдено, %: C 56.19, 56.13; H 7.51, 7.61; P 14.44, 14.31. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 56.33, H 7.56, P 14.53.

1-Амино-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота (13в).

Выход 71.0% (гидрогенолиз **11в**); 25.4% (гидролиз **12а**). Т. пл. 192-194 °С. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 1.01 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 1.03 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 2.01 м (2H, CH_2P), 2.20 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 7.15-7.4 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 39.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 17.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 19.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 26.3, 26.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 30.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 54.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 126.1, 127.8 (2C), 128.4 (2C), 140.6 ($^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц). Найдено, %: C 59.67, 59.53; H 8.23, 8.19; P 12.73, 12.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 59.74, H 8.36, P 12.84.

1-Амино-3-метил-бутил-фенетилфосфиновая кислота (13г).

Выход 57.3% (гидрогенолиз **11г**). Т. пл. 225-226 °С. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 0.80 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 0.88 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 1.57 м (3H, CH_2CH), 1.98 м (2H, CH_2P), 2.81 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.12 м (1H, CHP), 7.15-7.4 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 39.9. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 20.0, 22.1, 23.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 26.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 27.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.4 Гц), 35.5, 47.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 94.4 Гц), 126.6, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 140.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 12.8 Гц). Найдено, %: C 60.91, 60.97; H 8.77, 8.71; P 12.01, 12.05. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 61.16, H 8.69, P 12.13.

α -(Амино)бензил-фенетилфосфиновая кислота (13д).

Выход 68.4% (гидрогенолиз **11д**). Т. пл. 221-223 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6 + \text{CF}_3\text{COOH}$ (капля); δ , м. д.): 1.92 м (2H, CH_2P), 2.65 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.63 д (1H, CH , $^2J_{\text{PH}}$ 12.4 Гц), 7.05-7.30 м (5H, Ph), 7.35-7.55 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P

{DMSO- d_6 +CF₃COOH (капля), δ , м. д.}: 39.8. Спектр ЯМР ¹³C {CD₃OD : D₂O = 9:1,+DCI (капля), δ , м. д.}: 28.5 (²J_{PC} 4.0 Гц), 30.1 д (¹J_{PC} 91.8 Гц), 54.9 д (¹J_{PC} 92.6 Гц), 127.4, 129.0, 129.6 (2C), 130.3 (2C), 130.6, 130.8, 131.1, 131.6, 132.1 д (²J_{PC} 2.9 Гц), 141.7 д (³J_{PC} 15.7 Гц). Найдено, %: С 65.34, 65.21; Н 6.65, 6.73; Р 11.13, 11.09. С₁₅Н₁₈NO₂Р. Вычислено, %: С 65.45, Н 6.59, Р 11.25.

4.1.5 Процедура синтеза 1-(*N*-бензиламино)алкил- и 1-(*N*-дифенилметиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновых кислот (17, 18)

Гипофосфит аммония (0.10 моль) перемешивали в течение 3 часов при 120-130°C в гексаметилдисилазане (0.15 моль). Соответствующий акрилат (0.10 моль) медленно в течение 1-2 часов по каплям добавили к предварительно охлажденной в токе аргона до 20-25°C реакционной массе, которую затем перемешивали при 30-40°C в течение 3 часов. Нагрели реакционную массу до 80°C, затем медленно по каплям в течение 10-30 минут добавили 0.1 моля соответствующего шиффова основания. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 4-9 часов. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ³¹P ЯМР спектроскопии. К охлажденной до комнатной температуры смеси при перемешивании в токе аргона медленно по каплям добавили 5-10 мл воды. Выпавший кристаллический продукт отделили фильтрацией, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 40 мл хлороформа и 10 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира, соединили с основной массой первоначально выделенного кристаллического продукта и после перекристаллизации из изопропанола получили соответствующие 1-(*N*-бензиламино)алкил- или 1-(*N*-дифенилметиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновые кислоты (**17а-б**, **18**).

При постадийном синтезе кислот (**17а-б**, **18**) с выделением и очисткой промежуточного соединения (**16**) использовали 2-3 кратный избыток исходного гипофосфита аммония по отношению к акрилату. К охлажденной реакционной массе, образовавшейся после присоединения бистриметилсилилгипофосфита *in*

situ к акрилату, медленно по каплям добавили избыток воды при 0-10°C и смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между хлороформом и 0.1 N раствором HCl, органическую фазу промыли минимальным количеством воды и сушили над сульфатом натрия, упарили в вакууме, остаток нагревали с 1.5-2.0 кратным избытком гексаметилдисилазана и использовали далее в реакции с основаниями Шиффа в соответствии с вышеописанной процедурой.

4.1.6. Синтез аминокислот (19а-б) гидрированием 1-(N-бензиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновых кислот (17а-б) и последующим гидролизом.

Раствор 2 ммоль 1-(N-бензиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновой кислоты (17), 5 ммоль формиата аммония и суспензию 0.5 г 5% или 10% палладия на угле перемешивали в 5-7 мл спирта при комнатной температуре. Степень превращения контролировали с помощью методов ТСХ и ^1H , ^{31}P ЯМР спектроскопии. Катализатор удалили фильтрацией через слой целита и фильтрат упарили в вакууме. Остаток подвергли кислотному гидролизу в течение 6 часов с использованием концентрированной соляной кислоты, реакционную массу упарили в вакууме, хроматографировали на катионите (элюент 0.5-1.0 N HCl), элюат упарили в вакууме, остаток растворили в водном спирте и обработали избытком окиси пропилена с последующим выделением и кристаллизацией целевых аминокислот.

Выделенные аминокислоты представляют собой белые кристаллические порошки с характерной высокой точкой плавления (с разложением). Выход аминокислот (19) составляет ~50%, считая на исходную (N-бензил)-аминозамещенную фосфиновую кислоту (17).

4.1.7. Синтез аминокислот (19) гидролизом 1-(N-дифенилметиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновых кислот (18).

1-(N-дифенилметиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновую кислоту (18) подвергали кислотному гидролизу в течение 15-17 часов с

использованием концентрированной соляной кислоты. Реакционную массу промыли малым количеством смеси хлористого метилена с бензолом (1:1), водную фазу упарили в вакууме. Маслообразный остаток хроматографировали на катионите (элюент 0.5-1.0 N HCl), элюат упарили в вакууме, остаток растворили в водном спирте и обработали избытком окиси пропилена с последующим выделением и кристаллизацией целевой аминокислоты (19). Константы α -аминоалкил-2-гидроксикарбонил-этилфосфиновой кислоты (19) соответствовали данным для соединений, полученных гидрированием и последующим гидролизом 1-(N-бензиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновой кислоты (17).

4.1.8. Константы, ^1H , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные 1-(N-бензиламино)алкил- и 1-(N-дифенилметиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновых кислот и 1-(амино)алкил-2-гидроксикарбонил-этилфосфиновых соединений (17а-б, 18, 19а-б).

1-(N-бензиламино)-3-метил-бутил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновая кислота (17а).

Выход 15.5%, **27.9% (постадийный вариант синтеза с выделением соединения (16)). Т. пл. 150-153°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.75 д (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 0.79 д (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.20 т (3H, OCH_2CH_3), 1.76 м (5H, CH_2CHCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.40 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.70 м (H, PCHN), 4.03 к (2H, OCH_2CH_3), 4.25 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2 Гц, 2H, CH_2NH), 7.37 м (3H, Ph) 7.60 м (2H, Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 38.6.

Найдено, %: C 59.77, 59.74; H 8.21, 8.18; P 9.00, 8.96. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 59.81; H 8.27; P 9.07.

1-(N-бензиламино)бензил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновая кислота (17б).

Выход 20.3%, **32.7% (постадийный вариант синтеза с выделением соединения (16)). Т. пл. 152-154°C.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.20 т (3H, OCH_2CH_3), 1.55 м (2H, CH_2P), 2.19 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.00 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0 Гц, 2H, CH_2NH), 4.01 к (2H, OCH_2CH_3), 4.02 м (H, PCHN), 7.20-7.60 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 31.0.

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 36.2.

Найдено, %: C 62.98, 62.94; H 6.59, 6.58; P 8.44, 8.41. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 63.15; H 6.69; P 8.57.

1-(N-дифенилметил)амино-3-метил-бутил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновая кислота (18a).

Выход 25.3%, **31.0% (постадийный вариант синтеза с выделением соединения (16)). Т. пл. 113-116°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81 д (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 0.83 д (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 1.15 т (3H, OCH_2CH_3), 1.75 м (5H, CH_2CHCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.29 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.66 м (H, PCHN), 4.07 к (2H, OCH_2CH_3), 5.31 с (H, NCHPh_2), 7.20-7.45 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 43.3.

Найдено, %: C 66.13, 66.02; H 7.68, 7.63; P 7.33, 7.30. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 66.17; H 7.73; P 7.42.

1-Амино-3-метил-бутил-2-гидроксикарбонил-этилфосфиновая кислота (19a).

Выход 48.9% (гидрогенолиз 17a, с последующим гидролизом); 48.2% (гидролиз 18). Т. пл. 191-193 °C.

Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 0.85 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 0.89 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 1.59 м (3H, CH_2CH), 1.86 м (2H, CH_2P), 2.53 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.20 м (1H, PCHN).

Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 43.9.

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 20.2, 22.6, 22.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.5 Гц), 24.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 26.8, 36.4, 48.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.9 Гц), 177.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц).

Найдено, %: C 42.92, 42.87; H 8.07, 8.01; P 13.74, 13.75. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 43.05, H 8.13, P 13.88.

1-Амино-бензил-2-гидроксикарбонил-этилфосфиновая кислота (196).

Выход 56.0% (гидрогенолиз **176**, с последующим гидролизом); Т. пл. 216-217 °С.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ pH~13; δ , м. д.): 1.56 м (2H, CH_2P), 2.06 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.78 д (H, PCHN , $^2J_{\text{PH}}$ 11.7 Гц), 7.10-7.35 м (5H, Ph)

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ pH~13, δ , м. д.): 49.9

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ pH~13, δ , м. д.): 24.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 30.29, 55.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 127.3, 127.7 (2C), 128.6 (2C), 139.2, 182.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 17.0 Гц).

Найдено, %: С 49.28, 49.25; Н 5.73, 5.69; Р 12.68, 12.65. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 49.39, Н 5.80, Р 12.74.

4.2. Разработка новой методологии синтеза псевдо-пептидов

4.2.1. Общая процедура синтеза фосфонистых изостеров аминокислот - 2-замещенных 2-гидроксикарбонил-этилфосфонистых кислот (16)

Гипофосфит аммония (0.10 моль) или смесь гипофосфита калия (0.10 моль) и хлорида аммония (0.10 моль) перемешивали в течение 3 часов при 120-130°C в гексаметилдисилазане (0.15 моль). Соответствующий акрилат (0.10 моль) медленно в течение 1-2 часов по каплям добавили к предварительно охлажденной в токе аргона до 5-10°C реакционной массе, которую затем перемешивали при 40°C в течение 3 часов или ночь при комнатной температуре в слабом токе аргона. Смесь охладили до 5-10°C, реакционную массу разбавили хлористым метиленом или хлороформом (50-80 мл) и к образовавшемуся раствору добавили медленно, по каплям 10 мл 1÷2 N соляной кислоты. Органическую фазу мыли 0.5÷1 N HCl (1 × 10 мл) и затем водой (1 × 10 мл) и тщательно сушили над сульфатом натрия. После удаления осушителя фильтрат упарили в вакууме. Остаток согласно ^1H и ^{31}P ЯМР данным представлял собой бесцветное или слегка желтоватое масло, содержащее соответствующую 2-замещенную 2-(алкоксикарбонил)-этилфосфонистую кислоту (**16**) (δ_{P} 25-34 ppm) (~90-95%), образующуюся в результате мягкого кислого гидролиза бис(триметилсилил)фосфонитов (**15**). В качестве примеси может присутствовать

бис(2-замещенная 2-алкоксикарбонилэтил)фосфиновая кислота симметричной структуры (δ_r 45-50 ppm) (~5-10%), следы непрореагировавшей гипофосфористой кислоты были удалены водной промывкой, описанной выше. Маслообразные кислоты (**16**) были использованы для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Выходы фосфонистых кислот (**16**) (схема 7) составляли 78-83% (считая на исходный гипофосфит калия или аммония). Использование 2-3 кратного (и более) избытка гипофосфита приводит к значительному уменьшению или исчезновению примесного продукта бис-присоединения.

4.2.2. Процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида

К перемешиваемому раствору гидрофосфорильного соединения (**26**) (4.5 ммоль) и соответствующего алкилкарбамата (4.5 ммоль) в уксусном ангидриде (4 мл) при комнатной температуре добавили ацетилхлорид или иной катализатор [ацетилхлорид (1мл) или трифторуксусная кислота (TFA) (0.45 ммоль, 10%) или п-толуолсульфокислота (TsOH) (0.09 ммоль, 2%)] и затем по каплям соответствующий альдегид (5.0 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 10-50 часов, за ходом реакции наблюдали, используя ^{31}P ЯМР и ТСХ методы. Реакционную смесь разбавили толуолом (5-10 мл) и упарили в вакууме. Остаток растворили в хлороформе (20-30 мл) и промыли водой (3-5 мл), органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент хлороформ, хлороформ – изопропанол (3-5%) и (или) кристаллизовали из эфира или гексана и перекристаллизовывали из смеси гексан - эфир (1 : 1) или эфир – спирт (10 : 1) и выделили соединения (**27а-27г**, **28а-28ж**, **29а-29с**).

4.2.3. Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные N-(алкилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфорильных соединений (27а-27г**, **28а-28ж**, **29а-29с**).**

α -(Метоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота (27а**)**

Выход 61% (без катализа), 79% (катализ 10% TFA)

Т. пл. 212-214°C. ТСХ R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) 0.1.

Спектр ¹H ЯМР (CCl₄+d₆-DMSO; 4:1) δ: 1.23 д (²J_{PH} 14.1 Гц, 3H, CH₃), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.83 дд (²J_{PH} 18.1 Гц, ³J_{HH} 8.7 Гц, 1H, CH), 7.15-7.45 м (5H), 7.92 д (³J_{HH} 8.7 Гц, 1H, NH).

Спектр ³¹P ЯМР (CCl₄+d₆-DMSO; 4:1, δ, м. д.) : 43.5.

Спектр ¹³C ЯМР (d₆-DMSO) δ: 12.6 д (¹J_{PC} 92.5 Гц), 51.9, 56.1 д (¹J_{PC} 99.5 Гц), 127.1, 127.2, 127.9, 128.0(2C), 128.1, 136.9, 156.7 д (³J_{PC} 7.7 Гц).

Найдено, %: C, 49.51, 49.47; H, 5.77, 5.82; N, 5.78, 5.79. C₁₀H₁₄NO₄P. Вычислено, %: C, 49.39; H, 5.80; N, 5.76.

1-(Метоксикарбониламино)-2-метил-пропил-метилфосфиновая кислота (276).

Выход 31% (катализ 10% TFA)

Т.пл. 133-134°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) 0.10.

Спектр ¹H ЯМР (D₂O) δ: 0.84 д (3H, CH₃), 0.87 д (3H, CH₃), 1.33 д (²J_{PH} 13.9 Hz, 3H, CH₃), 1.95-2.19 м (1H, CH), 3.56 с (3H, CH₃), 3.61 дд (J_{PH} 13.7 Гц, J_{HH} 5.7 Гц, CH).

Спектр ³¹P ЯМР (D₂O) δ: 52.5.

Спектр ¹³C ЯМР (d₆-DMSO) δ: 14.0 д (¹J_{PC} 89.6 Гц), 18.6 д (³J_{PC} 3.7 Гц), 20.8 д (d, ³J_{PC} 7.7 Гц), 27.6, 51.7, 56.2 д (¹J_{PC} 105.0 Гц), 157.3 д (³J_{PC} 2.9 Гц).

Найдено, %: C, 40.34, 40.29; H, 7.53, 7.61; N, 6.59, 6.53; P, 14.63, 14.73. C₇H₁₆NO₄P. Вычислено, %: C, 40.19; H, 7.71; N, 6.70; P, 14.81.

1-(Метоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота (27в).

Выход 32% (катализ 10% TFA)

Т.пл. 197-198°C. TLC R_f (CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1) 0.20.

Спектр ¹H ЯМР (CCl₄+ d₆-DMSO; 4:1) δ: 0.88 д (³J_{HH} 6.6 Гц, 3H, CH₃), 0.92 д (³J_{HH} 6.6 Гц, 3H, CH₃), 1.25 д (²J_{PH} 13.7 Гц, 3H, CH₃), 1.33-1.55 м (2H, CH₂), 1.57-1.78 м (1H, CH), 3.58 с (3H, CH₃), 3.67 д (²J_{PH} 9.9 Гц, 1H, CH), 6.90 д (³J_{HH} 9.4 Гц, 1H, NH).

Спектр ³¹P ЯМР (CCl₄+d₆-DMSO; 4:1) δ: 48.3.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.5 Гц), 20.9, 23.4, 24.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.5 Гц), 36.0 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 49.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.5 Гц), 51.6, 156.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц),.

Найдено, %: С, 43.21, 43,17; Н, 8.09, 8.14; N, 6.31, 6.32. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С, 43.05; Н, 8,13; N, 6.28.

1-(Метоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-(этоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота (27г).

Выход 32% (катализ 10% TFA)

Т. пл. 123-125°C (эфир). TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$) 0.20.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ : 0.93 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 0.97 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.27 т (3H, CH_3), 1.50 м (2H, CH_2), 1.72 м (1H, CH), 1.96 м (2H, CH_2), 2.55 м (2H, CH_2), 3.66 с (3H, CH_3), 3.88 м (1H, CH), 4.12 к (2H, CH_2). Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$, 4:1) δ : 0.85 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 0.88 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.20 т (3H, CH_3), 1.44 м (2H, CH_2), 1.63 м (1H, CH), 1.87 м (2H, CH_2), 2.43 м (2H, CH_2), 3.56 с (3H, CH_3), 3.75 м (1H, CH), 4.05 к (2H, CH_2), 6.93 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$, 4:1), δ : 50.0. Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1), δ : 51.1.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ : 14.1, 20.8, 21.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 23.3, 24.0 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.8 Гц), 26.4, 35.7, 48.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.9 Гц), 51.7, 60.2, 156.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 172.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.7 Гц).

MS $m/z=310$ (13%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 144 (100%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}^+\text{H}\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, 165 (36%) $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+\text{H}(\text{O})\text{OH}$.

Найдено, %: С, 46.71, 46.81; Н, 7.77, 7.79; N, 4.50, 4.48; P, 9.97, 9.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 46.60; Н, 7.82; N, 4.53; O, 31.04; P, 10.01.

Диметиловый эфир α -(этоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты (28а).

Выход 63% (без катализа), 70% (катализ 10% TFA), 67% (катализ AcCl).

Т.пл. 87-88°C. ТСХ: R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$) 0.6.

Спектр ЯМР ^1H (CCl_4) δ : 1.06 т (3H, CH_3), 3.26 д (3H, $^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, OCH_3), 3.64 д ($^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, 3H, OCH_3), 3.91 к (2H, CH_2), 4.96 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц, 1H,

CH), 6.77 д ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц, 1H, NH), 7.14, 7.35 2м (3H+2H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$, 2:1) δ : 1.22 т (3H, CH_3), 3.52 д (3H, $^2J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, CH_3), 3.64 д ($^2J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, 3H, CH_3), 4.04 к (2H, CH_2), 5.03 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.5 Гц, 1H, CH), 7.27 м, 7.43 м (3H+2H), 8.02 д (уширен., $^3J_{\text{HH}}$ 9.5 Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ : 1.26 т (3H, CH_3), 3.52 д ($^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц, 3H, CH_3), 3.75 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 4.09 к (2H, CH_2), 5.12 д ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, 1H, CH), 7.2-7.4 м (5H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4) δ : 24.6.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 14.6, 51.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 166.9 Гц), 53.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 60.5, 127.7, 128.2 (4C), 135.7, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц).

MS $m/z=288$ (2%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 287 (4.7%); 178 (100%) $\text{PhC}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 106 (32%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 50.34, 50.29; H, 6.26, 6.24; N, 4.84, 4.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: C, 50.18; H, 6.32; N, 4.88.

Дибутиловый эфир α -(этоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты (286).

Выход 53% (без катализа), 71% (катализ AcCl).

Т. пл. 64°C . ТСХ: R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.7.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1+TFA) δ : 0.84 т (3H, CH_3), 0.94 т (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3), 1.10-1.25 м (2H, CH_2), 1.30-1.50 м (4H, 2CH_2), 1.50-1.70 м (2H, CH_2), 3.50-3.70 м (1H, один из OCH_2), 3.75-3.93 м (1H, один из OCH_2), 4.06 м (4H, 2CH_2), 5.08 д ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, 1H, CH), 7.04 д ($^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, NH) 7.25-7.48 м (5H). Спектр ^1H ЯМР (CCl_4 , TMS), δ : 0.82 т (3H, CH_3), 0.95 т (3H, CH_3), 1.21 т (3H, CH_3), 1.10-1.25 м (2H, CH_2), 1.30-1.50 м (4H, 2CH_2), 1.55-1.75 м (2H, CH_2), 3.40-3.60 м (1H, один из OCH_2), 3.70-3.85 м (1H, второй из OCH_2), 4.04 к (4H, 2CH_2), 5.03 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, CH), 6.51 д ($^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, NH), 7.2-7.5 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4) δ : 22.0. Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1+TFA) δ : 21.8.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 13.37, 13.40, 14.6, 18.08, 18.09, 31.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 32.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 52.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 154.8 Гц), 60.4, 65.6 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 65.9 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 127.5, 128.0 (2C), 128.1, 128.2, 135.8, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц).

MS $m/z=372$ (5%) $[M+H]^+$; 371 (9%); 178 (100%) $PhC^+HNHC(O)OCH_2CH_3$; 106 (64%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 58.31, 58.37; H, 8.08, 8.11; N, 3.83, 3.80. $C_{18}H_{30}NO_5P$. Вычислено, %: C, 58.21; H, 8.14; N, 3.77.

α -(Этоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота (28в).

Выход 52% (без катализа), 59% (катализ 10% TFA), 73% (катализ 2% TsOH), 77% (катализ AcCl).

Т. пл. 165-166°C. ТСХ : $R_f \{CHCl_3/CO(CH_3)_2\} = 4/1$ 0.1.

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 1.25 т (3H, CH_3), 1.36 д ($^2J_{PH}$ 14.1 Гц, 3H, CH_3), 4.08 к (2H, CH_2), 4.91 д ($^2J_{PH}$ 15.4 Гц, 1H, CH), 7.2-7.45 м (5H). Спектр 1H ЯМР (CCl_4+d_6 -DMSO; 4:1) δ : 1.1-1.3 м (6H, 2 CH_3), 4.03 к (2H, CH_2), 4.86 дд ($^2J_{PH}$ 18.0 Hz, $^3J_{HH}$ 10.0 Гц, 1H, CH), 7.2-7.45 м (5H), 7.75 д ($^3J_{HH}$ 10.0 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 44.1. Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+d_6 -DMSO; 4:1) δ : 47.2.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6 -DMSO) δ : 12.5 д ($^1J_{PC}$ 92.2 Гц), 14.6, 56.0 д ($^1J_{PC}$ 99.2 Гц), 60.3, 127.1, 128.0 (4C), 136.9, 156.2.

MS $m/z=258$ (6%) $[M+H]^+$; 178 (100%) $PhC^+HNHC(O)OCH_2CH_3$; 106 (95%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 51.48, 51.43; H, 6.23, 6.25; N, 5.39, 5.34. $C_{11}H_{16}NO_4P$. Вычислено, %: C, 51.36; H, 6.27; N, 5.45.

1-(Этоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота (28г).

Выход 28% (без катализа), 33% (катализ 10% TFA), 38% (катализ 2% TsOH), 48% (катализ AcCl).

Т.пл. 144-146°C. ТСХ $R_f \{CHCl_3/CO(CH_3)_2\} = 4/1$ 0.10.

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 0.93 д ($^3J_{HH}$ 6.6 Гц, 6H, CH_3), 0.97 д ($^3J_{HH}$ 6.6 Гц, 6H, CH_3), 1.26 т (3H, CH_3), 1.38 д ($^2J_{PH}$ 14.1 Гц, 3H, CH_3), 1.40-1.55 м (2H, CH_2), 1.60-1.85 м (1H, CH), 3.82 м (1H, CH), 4.08 к (2H, CH_2). Спектр 1H ЯМР ($CCl_4+ d_6$ -DMSO; 4:1) δ : 0.90 д (J_{HH} 6.5 Гц, 6H, 2 CH_3), 1.25 т (3H, CH_3), 1.3 д ($^2J_{PH}$ 14.0 Гц, 3H, CH_3), 1.35-1.6 м (2H, CH_2), 1.6-1.85 м (1H, CH), 3.7 м (1H, CH), 4.0 к (2H, CH_2), 6.9 д ($^3J_{HH}$ 9.3 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4 + d_6\text{-DMSO}$; 4:1): 49.0. Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$; 5:1) δ : 52.0.

Спектр ^{13}C ЯМР ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 14.7, 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 36.0, 49.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Hz), 59.9, 156.4.

MS $m/z=238$ (37%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 158 (100%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}^+\text{HNNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Найдено, %: C, 45.70, 45.66; H, 8.45, 8.51; N, 5.87, 5.82. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C, 45.57; H, 8.50; N, 5.90.

α -(Этоксикарбониламино)-бензил-2-(этоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота (28д).

Выход 57% (катализ 10% TFA), 65% (катализ 2% TsOH), 71% (катализ AcCl).

Т.пл. 152-153°C (эфир). TLC: $R_f\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.15.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ : 1.28 т (6H, CH_3), 1.78-2.06 м (2H, CH_2), 2.39-2.60 м (2H, CH_2), 4.10 к (2H, CH_2) 4.17 к (2H, CH_2), 4.97 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц, 1H, CH), 7.20-7.45 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 46.1.

Спектр ^{13}C ЯМР ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 14.1, 14.6, 21.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.6 Гц), 26.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 54.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 99.6 Гц), 60.3, 60.4, 127.2, 127.3, 128.0 (2C), 128.2, 136.3, 156.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 172.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.9 Гц).

MS $m/z=344$ (3.4%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 178 (100%) $\text{PhC}^+\text{HNNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 165 (44%) $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+\text{H}(\text{O})\text{OH}$.

Найдено, %: C, 52.54, 52.61; H, 6.39, 6.41; N, 4.11, 4.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 52.48; H, 6.46; N, 4.08.

α -(Этоксикарбониламино)-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота (28е).

Выход 53.6%, масло. TLC $R_f\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.15-0.20.

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1.25 т (3H, CH_3), 3.50-3.70 м (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5,1 д ($^2J_{\text{PH}}$ 14 Гц, CH), 7.2-7.5 (m, 5H, Ph).

α -Аминобензил-гидроксиметилфосфиновая кислота (28е*).

Т. пл. 234-236°C. Выход 31.5% (общий, считая на этилкарбамат). TLC R_f ($\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) = 4/1 0.05-0.10.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O) δ : 3.57 д ($^2J_{\text{PH}}$ 6.2 Гц, 2H, CH_2), 4.42 д ($^2J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц, 1H, CHN), 7.35 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O): 29.0.

Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O) δ : 54.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.1 Гц), 59.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 116.2 Гц), 128.1, 128.2, 129.3, 129.5 (2C), 132.2 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц).

MS $m/z=106$ (89%) $\text{PhC}^+\text{HNNH}_2$; 91 (100%) PhCH_2^+ .

Найдено, %: С 43.75, 43.63; Н 6.47, 6.48; Р 14.19, 14.16. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}\times\text{H}_2\text{O}$.
Вычислено, %: С 43.84; Н 6.44; Р 14.13.

α -(Этоксикарбониламино)-бензил-диэтилфосфиноксид (28ж).

Выход 54% (катализ 10% TFA).

Т. пл. 156-157°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.35.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}^6\text{-DMSO}$; 4:1) δ : 0.85-1.10 м (6H, 2 CH_3), 1.22 т (3H, CH_3), 1.42-1.80 м (4H, 2 CH_2), 4.03 к (2H, CH_2), 4.99 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 11.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, 1H, CH), 7.20-7.50 м (5H), 7.92 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}^6\text{-DMSO}$; 4:1) δ : 51.2.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 5.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 5.4 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 14.6, 17.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 63.5 Гц), 18.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 64.9 Гц), 53.4 (d, $^1J_{\text{PC}}$ 67.8 Гц), 60.5, 127.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2 Гц), 127.8, 127.9, 128.10, 128.14, 136.4, 156.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц).

MS $m/z=283$ (3%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 178 (100%) $\text{PhC}^+\text{HNNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; 106 (97%) $\text{PhC}^+\text{HNNH}_2$.

Найдено, %: С, 59.39, 59.57; Н, 7.79, 7.75; N, 5.03, 5.05; Р, 10.83, 10.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С, 59.35; Н, 7.83; N, 4.94; O, 16.94; Р, 10.93.

4.2.4. Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные N-(бензилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфорильных соединений (29а-29с).

Диметиловый эфир α -(бензилоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты (29а).

Выход 56% (без катализа), 63% (катализ 10% TFA), 73% (катализ 2% TsOH), 69% (катализ AcCl).

Т. пл. 119-120°C (лит. т. пл. 120-121°C [120]).

Спектр ЯМР ^1H {Me₂C(O)-d₆; δ , м. д.} : 3.51 д (3H, CH₃O, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 3.67 д (3H, CH₃O, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 5.07 м (2H, CH₂Ph), 5.19 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 20.5 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 7.2÷7.6 м (10H, 2Ph), 8.04 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.) : 3.51 д (3H, CH₃O, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 3.59 д (3H, CH₃O, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 5.04 м (2H, CH₂Ph), 5.15 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 21.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц), 7.25÷7.55 м (10H, 2Ph), 8.51 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P [{Me₂C(O)-d₆}, δ , м. д.]: 24.6. Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.): 20.2.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d₆, δ , м. д.) : 51.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 164.0 Гц), 53.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 53.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 66.0, 127.7, 127.8 (2C), 127.9, 128.1, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 128.7, 135.6, 136.8, 155.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.5 Гц).

α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота (29б).

Выход 61% (без катализа), 69% (катализ 10% TFA), 69% (катализ 2% TsOH), 76% (катализ AcCl), 63% (реакция с бискарбаматом), 69% (реакция с бискарбаматом, катализ 10% TFA).

Т.пл. 191-192°C. (лит. т. пл. 193-194°C [121]).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.) : 1.22 д (3H, CH₃P, $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 4.87 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 18.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц), 5.04 с (уширен.) (2H, CH₂Ph), 7.36 м (10H, 2Ph), 8.25 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.): 42.8.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d₆, δ , м. д.) : 13.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.3 Гц), 56.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 97.4 Гц), 65.8, 127.1, 127.7, 127.8, 127.85, 127.9, 128.0, 128.4 (2C), 128.6, 129.3, 136.8, 136.9, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц).

1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-метилфосфиновая кислота (29в).

Выход 67% (катализ AcCl), 51% (реакция с бискарбаматом), 62% (реакция с бискарбаматом, катализ 10% TFA), 27% (диэтилацеталь уксусного альдегида, катализ 10% TFA).

Т. пл. 100-101°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 1.19 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц), 1.24 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 3.69 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, CH_2O), 7.35 м (5H, Ph), 7.52 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.33 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 15.0 Гц), 1.42 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 15.4 Гц), 3.99 м (1H, CHN), 5.09 АВ (2H, CH_2Ph), 5.37 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.56 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 47.0. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 54.8.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 15.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 16.4 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 50.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.5 Гц), 65.7, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 155.6. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 12.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 13.9, 46.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 67.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 136.1, 155.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц).

Найдено, %: С 51.21, 51.23; Н 6.31, 6.37; N 5.37, 5.34. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 51.36, Н 6.27, N 5.45.

1-(Бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновая кислота (29г).

Выход 31% (без катализа), 61% (катализ AcCl).

Т. пл. 109-111°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 0.88 т (3H, CH_3CH_2), 1.22 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 1.43 м (1H, один из CH_2CH), 1.75 м (1H, один из CH_2CH), 3.47 м (1H, PCH), 5.05 АВ (2H, PhCH_2O), 7.34 м (5H, Ph), 7.43 д (^1H , NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.98 т (3H, CH_3CH_2), 1.42 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 1.55 м (1H, один из CH_2CH), 1.88 м (1H, один из CH_2CH), 3.82 м (1H, PCH), 5.11 АВ (2H, PhCH_2O), 5.24 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.71 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 46.6. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 54.6.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 10.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 12.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.0 Гц), 21.0, 52.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 67.1, 127.9 (2C), 128.1, 128.5 (2C), 136.2, 156.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.0 Гц).

Найдено, %: С 53.07, 52.95; Н 6.73, 6.77; N 5.07, 5.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 53.14, Н 6.69, N 5.16.

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил-метилфосфиновая кислота (29д).

Выход 30% (без катализа), 57% (катализ AcCl).

Т. пл. 107-109°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 ; δ , м. д.): 0.90 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 0.93 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 1.22 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 2.08 м (1H, CH), 3.50 м (1H, CHP), 5.05 АВ (2H, CH_2O), 7.33 м (6H, Ph+NH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 ; δ , м. д.): 46.5.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 14.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.9 Гц), 18.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 20.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 27.6 ($^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 56.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.0 Гц), 65.5, 127.5 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 156.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.2 Гц).

Найдено, %: C 54.47, 54.53; H 7.01, 6.95; N 4.67, 4.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 54.73, H 7.07, N 4.91.

1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота (29е).

Выход 33% (без катализа), 46% (катализ 2% TsOH), 53% (катализ AcCl), 41% (реакция с бискарбаматом), 59% (реакция с бискарбаматом, катализ 2% TsOH).

Т. пл. 167-168°C. (лит. т. пл. 162-164°C [121]).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.): 0.81 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 0.87 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.21 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц), 1.45 м (2H, CH_2CH), 1.60 м (1H, CHCH_3), 3.67 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 16.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц), 5.01 АВ (2H, CH_2Ph), 7.3 м (5H, Ph), 7.44 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.): 47.2.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.5 Гц), 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.5 Гц), 35.9, 49.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.5 Гц), 65.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 156.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц).

1-(Бензилоксикарбониламино)-пропил-2-фенилэтилфосфиновая кислота (29ж).

Выход 35% (без катализа), 59% (катализ AcCl).

Т.пл. 101-103°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.) : 0.89 т (3H, CH_3CH_2), 1.49 м (1H, один из CH_2CH), 1.80 м (3H, один из $\text{CH}_2\text{CH} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.73 м (2H, CH_2Ph), 3.59 м (1H, CHP), 5.05 АВ (2H, CH_2O), 7.25 м (10H, 2Ph), 7.49 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.14 т (3H, CH_3CH_2), 1.68 м (1H, один из CH_2CH), 2.14 м (3H, один из $\text{CH}_2\text{CH} + \text{CH}_2\text{P}$), 3.02 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.07 м (1H, CHP), 5.24 АВ (2H, CH_2O), 7.37 м (11H, NH + 2Ph), 9.16 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 46.9. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 55.7.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 10.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.4 Гц), 21.2, 27.2, 28.5 ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 46.2 ($^1J_{\text{PC}}$ 104.3 Гц), 67.2, 126.3, 128.0 (3C), 128.2 (2C), 128.5 (4C), 136.2, 140.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 16.1 Гц), 156.4 ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц). Найдено, %: С 63.07, 62.95; Н 6.85, 6.81; Р 8.43, 8.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 63.15, Н 6.69, Р 8.57.

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил-2-фенилэтилфосфиновая кислота (29и).

Выход 29% (без катализа), 63% (катализ AcCl).

Т. пл. 139-141°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.) : 0.94 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 0.96 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 1.79 м (2H, CH_2P), 2.14 м (1H, CHCH_3), 2.74 м (2H, CH_2Ph), 3.65 м (1H, CHP), 5.04 АВ (2H, CH_2O), 7.30 м (10H, 2Ph), 7.47 д (1H, NH, J_{HH} 10.1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 1.16 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 1.18 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 2.13 м (2H, CH_2P), 2.49 м (1H, CHCHP), 3.03 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.07 м (1H, CHP), 5.25 АВ (2H, CH_2O), 7.45 м (10H, NH + 2Ph), 8.10 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 47.1. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 56.3.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 17.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 20.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 10.7 Гц), 27.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 27.7, 29.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.8 Гц), 53.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 103.9 Гц), 67.3, 126.3, 128.0 (3C), 128.2, 128.6 (4C), 136.2, 140.7, 141.0, 156.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц). Найдено, %: С 63.87, 63.75; Н 6.95, 7.11; Р 8.20, 8.11. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 63.99, Н 6.98, Р 8.25.

1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-фенилэтилфосфиновая кислота (29к).

Выход 31% (катализ 10% TFA), 68% (катализ AcCl).

Т. пл. 161-163°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 0.82 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 0.89 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 1.49 м (3H, CHCH_3 + CH_2CH), 1.80 м (2H, CH_2P), 2.74 м (CH_2Ph), 3.70 м (1H, PCH), 5.05 АВ (2H, CH_2O), 7.23 м (10H, 2Ph), 7.52 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 0.98 д (6H, $2\text{CH}_3\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц), 1.68 м (3H, CHCH_3 + CH_2CH), 2.07 м (2H, CH_2P), 2.97 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.18 м (1H, CHP), 5.16 АВ (2H, CH_2O), 7.30 м (11H, 2Ph + NH), 9.67 с (уширен.) (POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 47.4. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 56.3.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 21.1, 23.5, 24.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 27.2, 28.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 36.2, 47.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.0 Гц), 67.2, 126.3, 128.0 (2C), 128.1 (3C), 128.5 (4C), 136.2, 140.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 16.5 Гц), 156.1. Найдено, %: C 64.64, 64.59; H 7.25, 7.31; P 8.03, 8.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 64.77, H 7.25, P 7.95.

α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота (29л).

Выход 53% (катализ 10% TFA), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 4.30-4.50 м (2H, CH_2O), 4.80-5.00 м (2H, CH_2OPh), 5.10 м (1H, CHN), 7.2-7.5 (м, 10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD ; δ , м. д.): 48.1. (ЯМР ^1H спектр содержит синглет в области ~ 2.0 м.д., обусловленный, вероятно, наличием примесного PCH_2OAc - производного), этот полупродукт без дополнительной очистки был использован для синтеза свободной аминокислоты (29л*).

α -Амино-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота (29л*).

Выход 42% (считая на бензилкарбамат). Т. пл. 233-235°C

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 3.57 д (2H, CH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 6.2 Гц), 4.42 д (1H, CH, $^2J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 7.35 м (5H). ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м. д.): 34.5.

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.) : 54.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.1 Гц), 59.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 116.2 Гц), 128.1, 128.2, 129.3, 129.5 (2C), 132.2 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц). Найдено, %: С 43.67, 43.59; Н 6.51, 6.47, Р 14.23, 14.17. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P} \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43.84; Н 6.44, Р 14.13.

1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-гидроксиметилфосфиновая кислота (29м).

Выход 44% (катализ 10% TFA), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.87 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 0.91 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.37 м (2H, CH_2CH), 1.66 м (1H, CHCH_3), 3.39 м (2H, PCH_2O), 3.95 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, PhCH_2O), 7.30 м (Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD ; δ , м. д.) : 44.8. Кроме того, ЯМР ^1H спектр содержит синглет в области ~ 2.0 м.д., обусловленный, по всей видимости, наличием примесного PCH_2OAc - производного, этот “сырой” полупродукт без хроматографической очистки был использован для синтеза свободной аминокислоты (29м*).

1-Амино-3-метил-бутил-гидроксиметилфосфиновая кислота (29м*).

Выход 33% (считая на бензилкарбамат). Т. пл. 243-244°C

Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м.д.): 0.83 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 0.87 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 1.61 м (3H, CHCH_2CHN), 3.36 дт (1H, CHN , $^2J_{\text{PH}}$ 8.6 Гц, $^2J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 3.75 АВХ (2H, CH_2O , $^2J_{\text{PH}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 33.9. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.) : 20.1, 22.4, 23.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 35.8, 47.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.8 Гц), 59.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 114.5 Гц). Найдено, %: С 39.67, 39.59; Н 9.07, 9.13, N 7.57, 7.59. $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 39.78; Н 8.90, N 7.73.

α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-2-(этоксикарбонил)-пропил фосфиновая кислота (29н).

Выход 43% (без катализа), 54% (катализ 10% TFA), 63% (катализ 2% TsOH), 69% (катализ AcCl).

Т. пл. 153-155°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6 : \text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 1.17 т (6H, 2CH_3), 1.62 м (1H, один из CH_2P), 2.01 м (1H, один из CH_2P), 2.67 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 4.03 к (2H, CH_2O), 4.88 дд (1H, CHN , $^2J_{\text{PH}}$ 18.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 10.2 Гц), 5.04 АВ (2H, OCH_2Ph), 7.33 м (10H, 2Ph), 8.16 д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 10.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6 : \text{CCl}_4 = 1:3$; δ ,

м. д.): 42.3, 41.5* (здесь и далее отмечены сигналы, соответствующие второму диастереомеру, ~7%). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 14.0, 18.6, 18.7*, 29.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 33.4, 33.7*, 55.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 96.2 Гц), 55.9* д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.2 Гц), 60.1, 65.8, 127.2, 127.7 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 128.1, 128.2, 128.4 (2C), 136.5, 137.0, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 175.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц). Найдено, %: С 60.09, 60.03; Н 6.34, 6.27; Р 7.30, 7.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 60.14, Н 6.25, Р 7.38.

1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-2-(этоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота (29п).

Выход 33% (катализ 10% TFA), 57% (катализ AcCl).

Т. пл. 113-115°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 1.10÷1.25 м (9H, $2\text{CH}_3\text{CH} + \text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.60 м (1H, один из CH_2P), 2.00 м (1H, один из CH_2P), 2.71 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 3.72 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.04 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, PhCH_2O), 7.34 м (5H, Ph), 7.53 д (1H, NH, $^3J_{\text{NH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 46.6, 46.0* (здесь и далее отмечены сигналы, соответствующие второму диастереомеру, ~13%). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 55.0, 53.6*. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.): 13.8, 14.0, 18.6 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 18.8* д ($^2J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 29.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.6 Гц), 29.4* д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.2 Гц), 33.4, 45.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.8 Гц), 46.0* д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.8 Гц), 60.1, 65.6, 127.7 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 137.1, 155.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 175.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц). Найдено, %: С 53.68, 53.57; Н 6.79, 6.87; Р 8.53, 8.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 53.78, Н 6.77, Р 8.67.

α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-диэтилфосфиноксид (29р).

Выход 41% (без катализа), 51% (катализ 10% TFA), 67% (катализ AcCl).

Т. пл. 177-179°C.

Спектр ЯМР ^1H { $\text{Me}_2\text{C}(\text{O})\text{-d}_6$; δ , м. д.}: 0.89 дт (3H, CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 16.1 Гц), 1.07 дт (3H, CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 16.1 Гц), 1.54 м (дк) (2H, CH_2P), 1.80 м (дк) (2H, CH_2P), 5.03 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 12.6 Гц, $^3J_{\text{NH}}$ 8.8 Гц), 5.10 м (2H, OCH_2), 7.20÷7.60 м (11H, 2Ph+NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.): 0.88 дт (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 15.9 Гц), 1.58 м (4H, 2CH_2), 5.04 с (уширен.) (2H, OCH_2), 5.10 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 12.8 Гц, $^3J_{\text{NH}}$ 9.7 Гц), 7.20÷7.50 м (10H, 2Ph), 8.39 д (1H, NH, $^3J_{\text{NH}}$ 9.7 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO-d}_6 : \text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.): 57.2.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 5.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 5.4 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 17.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 63.8 Гц), 18.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 64.9 Гц), 53.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 67.1 Гц), 66.0, 127.4, 127.7 (2C), 127.9 (3C), 128.1 (2C), 128.4 (2C), 136.3, 136.8, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц). Найдено, %: C 66.03, 65.97; H 7.11, 7.13; N 3.93, 3.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 66.08, H 7.00, N 4.06.

4.2.5. Выделение интермедиатов реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений - *N,N'*-алкилиденбискарбаматов.

К перемешиваемому раствору гидрофосфорильного соединения (4.5 ммоль) и бензилкарбамата (4.5 ммоль) в уксусном ангидриде (3-4 мл) при комнатной температуре добавили по каплям свежеперегнанный альдегид (5.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение от 15 до 40 минут, разбавили избытком толуола, упарили в вакууме при температуре бани не выше 40°C , образовавшийся полукристаллический остаток промыли эфиром. Полученные кристаллы сушили в вакууме. ^{31}P ЯМР-спектр показал наличие продукта трехкомпонентной реакции с гидрофосфорильным соединением, ^1H ЯМР-спектр показал наличие примеси. Смесь хроматографировали на силикагеле {элюент – бензол, хлороформ / бензол (1 : 1), хлороформ, хлороформ / изопропанол (5%)}. Бискарбаматы (**23**, **24**, **25**) $\{R_f 0.7\div 0.8$ (хлф : ац - $4\div 5$: 1) $\}$ были достаточно легко отделены от *N*-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (**27**, **28**, **29**) $\{R_f 0.1-0.2$ (хлф : ац - $4\div 5$: 1) $\}$.

В случае α -аминофосфонатов (**28а**, **28б**, **29а**) $\{R_f 0.6$ (хлф : ац - 4 : 1) $\}$ и α -аминофосфиноксидов (**28ж**, **29с**) $\{R_f 0.4$ (хлф : ац - 4 : 1) $\}$ разделение целевых соединений и соответствующего *N,N'*-алкилиденбискарбамата проводили следующим образом. Кристаллический остаток, образовавшийся после разбавления толуолом и упаривания реакционной массы, кипятили в четыреххлористом углероде, охладили и отфильтровали. Кристаллический продукт, содержащий в основном бискарбамат, очищали путем перекристаллизации из смеси гексан – спирт (~ 10 : 1). Фильтрат, содержащий

главным образом целевое N-амидоалкилфосфорильное соединение, упарили и остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовали из смеси эфир : спирт (~10 : 1).

Процедура разделения α -аминофосфорильных соединений и N,N'-алкилиденбис(алкилкарбаматов) контролировалась с использованием ТСХ и ^1H , ^{31}P ЯМР спектроскопии.

Физико-химические константы и спектральные характеристики α -аминоалкилфосфорильных соединений соответствовали данным для этих соединений, полученных в результате трехкомпонентного варианта синтеза, константы бискарбаматов были близки к данным для таковых, целенаправленно синтезированных в уксусном ангидриде (см.ниже).

Синтез N,N'-алкилиденбискарбаматов (23, 24, 25) в среде уксусного ангидрида.

К раствору бензилкарбамата (5.0 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) при комнатной температуре добавили при перемешивании трифторуксусную кислоту (0.05 ммоль) и затем медленно по каплям альдегид (2.5 ммоль) или соответствующий ацеталь (2.5 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 3-10 часов, за ходом реакции наблюдали с использованием метода ТСХ. Реакционную смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между водой (20 мл) и хлороформом (20 мл). Водную фазу нейтрализовали до pH 6-7, органическую фазу отделили, сушили над MgSO_4 и упарили, остаток кристаллизовали из эфира или гексана и перекристаллизовали из смеси эфир-спирт.

N,N'-Бензилиден-бис(метилкарбамат) (23a).

Выход 61.1%. Т. пл. 173-174°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.65.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ : 3.63 с (6H, CH_3), 5.9 с (ушир., 2H, NH), 6.17 дд (J_{HH} 8.4 Гц, J_{HH} 8.4 Гц, 1H, CH), 7.25-7.5 м (5H).

MS $m/z=239$ (<1%) $[M+H]^+$; 179 (100%) $PhC^+(NH_2)NHC(O)OCH_3$, 36 (80%) $C_6H_5^+$, 164 (30%) $PhCH^+NHC(O)OCH_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C (d_6 -DMSO) δ : 51.5 ($\underline{C}H_3O$), 61.6 ($\underline{C}HN$), 126.3 (2C), 127.7 (C), 128.3 (2C), 140.1 (C), 155.7 (C=O).

Найдено, %: C, 55.31, 55.37; H, 6.01, 6.05; N, 11.59, 11.65. $C_{11}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 55.46; H, 5.92; N, 11.76.

***N,N'*-Бензилиден-бис(этилкарбамат) (24a).**

Выход 71.7%. Т. пл. 172-173°C. TLC: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.8.

Спектр ЯМР 1H (CCl₄+ d_6 -DMSO; 4:1) δ : 1.25 т (6H, CH₃), 4.05 к (4H, CH₂), 6.15 дд (J_{HH} 9.3 Гц, J_{HH} 9.3 Гц, 1H, CH), 7.2-7.5 м (7H, 5H+2NH).

MS $m/z=267$ (<1%) $[M+H]^+$; 104 (100%) $CH_3NH_2^+C(O)OCH_2CH_3$, 77 (80%) $C_6H_5^+$, 178 (21%) $PhCH^+NHC(O)OCH_2CH_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C (d_6 -DMSO) δ : 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 60.0 (CH₂O), 61.5 ($\underline{C}HN$), 126.3 (2C), 127.7 (C), 128.3 (2C), 140.3 (C), 155.3 (C=O).

Найдено, %: C, 58.51, 58.49; H, 7.01, 6.93; N, 10.44, 10.41. $C_{13}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 58.64; H, 6.81; N, 10.52.

***N,N'*-Изоамилиден-бис(этилкарбамат) (24б).**

Выход 57.2%. Т. пл. 129-130°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.75.

Спектр ЯМР 1H (CDCl₃) δ : 0,90 д (J_{HH} 5.6 Hz, 6H, CH₃), 1.21 т (6H, CH₃), 1.52-1.81 м (3H, CHCH₂), 4.08 к (4H, CH₂), 4.97 с (уширен., 1H, CH), 5.50 (s, уширен., 2H, NH).

Спектр ЯМР 1H (d_6 -DMSO) δ : 0.80 д (6H, CH₃), 1,10 т (6H, CH₃), 1.30-1.55 м (3H, CHCH₂), 3.60-4.05 к (4H, CH₂), 5.04 м (1H, CH), 7.17 д (J_{HH} 6.6 Hz, 2H, NH).

MS $m/z=247$ (<1%) $[M+H]^+$; 189 (100%) $CH^+(NHC(O)OCH_2CH_3)_2$, 158 (51%) $(CH_3)_2CHCH_2CH^+NHC(O)OCH_2CH_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C (d_6 -DMSO) δ : 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 22.2 ($\underline{C}H_3CH$), 24.1 ($\underline{C}HCH_3$), 43.5 ($\underline{C}H_2CH$), 57.8 ($\underline{C}HN$), 59.5 ($\underline{C}H_2O$), 155.1 (C=O).

Найдено, %: C, 53.53, 53.44; H, 8.89, 8.88; N, 11.21, 11.23. $C_{11}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 53.64; H, 9.00; N, 11.37.

***N,N'*-Бензилиденбис(бензилкарбамат) (25a).**

Выход 76%. Т. пл. 156-157°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.70.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ, м. д.) : 5.05 с (уширен.) (4H, 2CH₂O), 6.23 т (1H, CH, ³J_{HH} 7.5 Гц), 7.20-7.55 м (15H, 3Ph), 8.08 д (2H, 2NH, ³J_{HH} 7.5 Гц).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м. д.) : 61.8 (CHN), 65.5 (2CH₂O), (126.4, 127.8, 128.3, 128.4, 136.9, 140.0) (18 C аром.), 155.2 (2C=O). Найдено, %: C 70.57, 70.54; H 5.81, 5.71; N 7.23, 7.11. C₂₃H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 70.75, H 5.68, N 7.17.

***N,N'*-Этилиденбис(бензилкарбамат) (25б).**

Выход 64%. Т. пл. 203-204°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.6.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ, м. д.) : 1.23 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6 Гц), 5.00 с (уширен.) (4H, 2CH₂O), 5.14 м (1H, CHN), 7.34 м (10H, 2Ph), 7.61 д (2H, 2NH, ³J_{HH} 5.0 Гц).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м. д.) : 21.2 (CH₃), 56.1 (CHN), 65.2 (2CH₂O), (127.6, 127.7, 127.8, 128.4, 137.1) (12C аром.), 154.6 (2C=O). Найдено, %: C 65.57, 65.71; H 6.21, 6.27; N 8.61, 8.66. C₁₈H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 65.84, H 6.14, N 8.53.

***N,N'*-Пропилиденбис(бензилкарбамат) (25в).**

Выход 67%. Т. пл. 153-155°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.70.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ, м. д.) : 0.93 т (3H, CH₃), 1.85 м (2H, CH₂), 4.91 м (1H, CHN), 5.08 с (уширен.) (4H, 2CH₂O), 5.50 м (2H, 2NH), 7.33 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃; δ, м. д.) : 10.1 (CH₃), 27.5 (CH₂), 61.9 (CHN), 66.8 (2CH₂O), (128.0, 128.0, 128.4, 136.2) (12C аром.), 155.4 (2C=O). Найдено, %: C 66.57, 66.51; H 6.54, 6.57; N 8.11, 8.20. C₁₉H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 66.65, H 6.48, N 8.18.

***N,N'*-Изобутилиденбис(бензилкарбамат) (25г).**

Выход 77%. Т. пл. 152-154°C. TLC R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.65.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.) : 0.86 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} 6.6 Гц), 2.05 м (1H, CHCH₃), 4.64 м (1H, CHN), 5.01 с (уширен.) (4H, 2CH₂O), 5.45 м (2H, 2NH), 7.26 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м. д.) : 0.84 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.81 м (1H, CHCHN), 4.82 м (1H, CHN), 5.01 с (уширен.) (4H, 2CH₂O), 7.33 м (10H, 2Ph), 7.47 м (2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 18.4 (2CH_3), 32.0 (CHCHN), 64.8 (CHN), 65.2 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (127.7, 128.3, 137.1) (12 С аром.), 155.3 ($2\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 67.37, 67.31; Н 6.94, 6.87; N 7.76, 7.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.40, Н 6.79, N 7.86.

***N,N'*-Изоамилиденбис(бензилкарбамат) (25д).**

Выход 63%. Т. пл. 97-98°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 0.83 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 1.35-1.62 м (3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 5.00 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.10 м (1H, CHN), 7.33 м (10H, 2Ph), 7.52 д (2H, 2NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 22.2 (CH_3), 24.2 (CHCH_3), 43.4 (CH_2CHN), 58.2 (CHN), 65.2 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (127.8, 128.3, 137.1) (12 С аром.), 155.0 ($2\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 68.01, 67.95; Н 7.21, 7.27; N 7.39, 7.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.09, Н 7.07, N 7.56.

***N,N'*-2-Метил-бутилиденбис(бензилкарбамат) (25е).**

Выход 53%. Т. пл. 147-148°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.89 т (3H, CH_3), 0.92 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.9 Гц), 1.13 м (1H, один из CH_2CH_3), 1.51 м (1H, второй из CH_2CH_3), 1.93 м (1H, CHCH_3), 4.83 м ((1H, CHN), 5.08 с (уширен.) (4H, $2\text{PhCH}_2\text{O}$), 5.50 (s, уширен., 2H, NH), 7.20-7.40 м (10H, 2Ph).

4.2.6. Изучение взаимодействия бискарбаматов (23, 24, 25) с гидрофосфорильными соединениями.

К раствору *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбамата) (23, 24, 25) (5 ммоль) в 4 мл уксусного ангидрида при перемешивании добавили по каплям Р-Н компоненту (5 ммоль), за ходом реакции наблюдали по относительному содержанию продукта (27, 28, 29) в реакционной массе (отношение сигнала ЯМР ^{31}P продукта к сумме сигналов ЯМР ^{31}P продукта и исходного Р-Н соединения, интенсивность сигналов интегральная).

По завершении реакции смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между 30 мл хлороформа и 10 мл воды, органическую фазу сушили над

сульфатом натрия, упарили и остаток дважды кристаллизовали из эфира или гексана. Константы, спектральные и физико-химические данные соединений (27, 28, 29), полученных взаимодействием бискарбаматов (23, 24, 25) с диметилфосфитом или метилфосфонистой кислоты не отличались от данных для этих веществ, полученных путем трехкомпонентного варианта синтеза.

4.2.7. Изучение взаимодействия ^{31}P -ОАс производного гидрофосфорильного соединения с бискарбаматами (23, 24, 25) в инертном растворителе под действием твердофазной суперкислоты.

Диэтилацетилфосфит готовили по методике [122]. Безводный ацетат натрия (0.1 моля) и (35) диэтилхлорфосфит (0.1 моля) в 30 мл абсолютного эфира перемешивали в течение 12 часов в атмосфере сухого аргона. Осадок отделили, полученный раствор упарили в вакууме. Диэтилацетилфосфит (36) был очищен перегонкой при пониженном давлении $T_{\text{кип.}} 75^\circ\text{C}$ (10 мм. рт. ст.).

Твердофазную суперкислоту ($\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$) готовили по методике [123, 124]. 28.4 г (0.1 моля) тетраизопропоксититана $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$ прибавили по каплям к 400 мл водного раствора аммиака при pH 9. Осадок отфильтровали и сушили при 120°C в течение 3 часов. Полученный гидратированный диоксид титана (4 г) тщательно измельчили, смешали со 100 мл 1М раствора $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Сформировавшийся осадок ($\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$) сушили 3 часа при 120°C . Непосредственно перед использованием суперкислоты осадок ($\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$) прокалили при 600°C в течение 2 часов.

Взвесь 1.0 г. твердофазной суперкислоты ($\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$) и 0.8 ммоль N,N' -бензилиденбис(этилкарбамата) (24a) в 4 мл хлористого метилена перемешивали в атмосфере сухого аргона в течение 1 часа. Затем к реакционной массе в токе аргона добавили 0.8 ммоль диэтилацетилфосфита (36). Наблюдение за ходом реакции проводили с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. В течение 1.5-2 часов в спектре ^{31}P ЯМР реакционной массы исчез сигнал $\delta_{\text{P}} \sim 135$ м.д. ацетилфосфита (36) и появился сигнал $\delta_{\text{P}} \sim 22$ м.д., характерный для α -аминофосфоната (37).

Перемешивание продолжили еще в течение 1 часа. Твердофазную кислоту отфильтровали, раствор упарили в вакууме и соупарили с CCl_4 . Полученную массу повторно растворили в CCl_4 и промыли водой, затем органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Раствор упарили в вакууме и выкристаллизовали из смеси гексан-эфир.

Диэтилацетилфосфит (36)

Т.кип. 75°C (10 мм. рт. ст.)

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 1.30 т (6H, 2CH_3), 2.13 с (3H, CH_3), 4.03 м (4H, 2CH_2).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.): 134.8.

Диэтиловый эфир α -(этилоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты (37)

Выход 63% Т.пл. $82-85^\circ\text{C}$. ТСХ: $R_f \{ \text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 \} = 4/1$ 0.6.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 1.10 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7.1$ Гц), 1.21 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7.1$ Гц), 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7.1$ Гц), 3.72 м (1H, CH_2 , $^3J_{\text{PH}} 10.2$ Гц, 3H), 3.92 к (1H, CH_2), 4.11 м (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{PH}} 10.2$ Гц), 5.11 дд (H, CH, $^3J_{\text{HH}} 9.9$ Гц, $^2J_{\text{PH}} 21.2$ Гц), 5.62 с (уширен., 1H, NH), 7.25-7.45 м (5H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.): 22.8.

4.3. Реакция Арбузова N -алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных *in situ* трифторуксусным ангидридом.

4.3.1. Общая процедура синтеза N -алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (28-29).

Трифторуксусный ангидрид (3 ммоль) медленно по каплям добавили к перемешиваемой при комнатной температуре смеси соответствующих N,N' -алкилиденбискарбамата (3 ммоль) и фосфонистой кислоты (3 ммоль) в толуоле или хлористом метиле (3-5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3-48 часов при комнатной температуре, за ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. Полукристаллический остаток, образовавшийся после упаривания реакционной массы, распределили между насыщенным водным

раствором соды (10 мл) и эфиром (10мл) или смесью гексан/толуол (10/1 мл). Выделившийся из раствора алкилкарбамат отфильтровали, водную часть фильтрата отделили и подкислили до pH 1~2 и затем экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл). Суммарный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - CHCl₃/i-PrOH/AcOH=95/4/1) и получили соответствующие *N*-защищенные α-аминофосфиновые кислоты (28-29), описанные ранее и новые кислоты (28-29) в виде белых кристаллических веществ. Часто остаток кристаллизовался самопроизвольно или после обработки эфиром или петролейным эфиром (40/60) и целевые соединения были выделены после дополнительной кристаллизации без использования колоночной хроматографии.

Константы, ¹H, ³¹P, ¹³C ЯМР, MS и аналитические данные для соединений (28-29), полученных в соответствии с предложенной процедурой генерирования реактивных соединений *in situ* посредством трифторуксусного ангидрида заметно не отличались от данных для этих соединений, синтезированных нами ранее и описанных в предыдущей главе.

Физико-химические характеристики и спектральные данные новых *N*-защищенных аминофосфиновых кислот (28-29) приведены ниже.

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-бутил-метилфосфиновая кислота (29с).

Выход 50.3%. Т. пл. 93-95°C. ТСХ : *R_f* {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 4/1) 0.15.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ, м. д.) : 0.88* т (*J*_{PH} 7.4 Гц, 3H, *CH₃), 0.91 т (*J*_{PH} 7.4 Гц, 3H, CH₃), 0.98 д (³*J*_{HH} 7.0 Гц, 3H, CH₃), 1.02* д (³*J*_{HH} 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.28 м (1H, один из CH₂CH₃), 1.38* д (²*J*_{PH} 14.0 Гц, 3H, CH₃P), 1.42 д (²*J*_{PH} 14.0 Гц, 3H, CH₃P), 1.40-1.50* м (1H, второй из CH₂CH₃), 1.71 м (1H, CHCH₃), 2.01* м (1H*, CHCH₃), 3.86* ддд (²*J*_{PH} 10.7 Гц, ³*J*_{HH} 5.1 Гц, ³*J*_{HH} 4.7 Гц; 1H, PCH), 3.995 ддд (²*J*_{PH} 10.7 Гц, ³*J*_{HH} 2.3 Гц, ³*J*_{HH} 2.3 Гц; 1H, PCH), 5.11 с (ушир., 2H, OCH₂), 5.20 с (ушир., 1H, NH), 7.34 с (ушир., 5H, Ph), 7.98 с (ушир., POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.): $^{+}54.1$ (~10%), $^{*}55.4$ (~45%), 55.6 (~45%).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, δ , м. д., 3 часа): $^{*}50.9$ (~50%), 51.2 (~50%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м. д.: 11.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), $^{*}11.9$ ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 13.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.8 Гц, CH_3P), $^{*}14.0$ д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.6 Гц, CH_3P), 15.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), $^{*}17.0$ д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 26.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), $^{*}28.5$ д ($^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 35.5 ($\underline{\text{CHCH}_2}$), $^{*}36.0$ ($\underline{\text{CHCH}_2}$), 54.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.7 Гц, PCH), $^{*}56.9$ д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.8 Гц, PCH), 67.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), $^{*}68.3$ ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), 128.8 ($2\underline{\text{CH}}$ аром.), 129.02 ($\underline{\text{CH}}$ аром.), 129.5 ($2\underline{\text{CH}}$ аром), 138.3 ($\underline{\text{C}}$ аром.), 158.9 (C=O).

Найдено, %: С 56.13, 56.07; Н 7.47, 7.48; Р 10.48, 10.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 56.18, Н 7.41, Р 10.35.

**α -(Бензилоксикарбониламино)бензил-2-(этилоксикарбонил)-
этилфосфиновая кислота (29т).**

Выход 55.8%. Т. пл. $153-154^\circ\text{C}$. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 7/1) 0.15.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD ; δ , м. д.): 1.21 т (3Н, CH_3), 1.93 м (2Н, CH_2), 2.50 м (2Н, CH_2), 4.10 к (2Н, CH_2O), $4.90-5.20$ м (3Н, $\text{CHN} + \text{OCH}_2\text{Ph}$), $7.20-7.50$ м (11Н, $2\text{Ph} + \text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.): 44.8 , 42.1 (27%).

Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD ; δ , м. д.): 40.1 .

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD ; δ , м. д.): 14.5 , 24.0 д (J_{PC} 92.2 Гц), 28.0 , 56.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 100.3 Гц), 61.8 , 67.9 , 128.4 , 128.7 , 128.8 , 128.9 , 129.0 , 129.2 , 129.3 (2С), 129.4 (2С), 137.6 , 138.1 , 158.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 174.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц).

Найдено, %: С, 59.07, 59.11; Н, 6.09, 6.01; Р, 7.67, 7.74. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 59.26; Н, 5.97; Р, 7.64.

**1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил-2-(этилоксикарбонил)-
этилфосфиновая кислота (29у).**

Выход 51.5%, Т. пл. $86-88^\circ\text{C}$. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 4/1) 0.15.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 0.98 д (J_{HH} 6.6 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.02 д (J_{HH} 5.3 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.23 т (3Н, CH_3), 2.03 м (2Н, CH_2), 2.30 м (1Н, CH), 2.55 м (2Н, CH_2), 3.89 ддд (J_{HH} 4.0 Гц, J_{HH} 10.6 Гц, J_{PH} 10.1 Гц, CHN), 4.12 к (2Н, CH_2O), 5.12 с

(ушир., 2H, PhCH₂O), 5.26 д (J_{HH} 10.6 Гц, 1H, NH), 7.33 м (5H, Ph), 10.88 с (ушир., 1H, POOH).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD ; δ, м. д.) : 1.00 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3H, CHCH₃), 1.03 д (J_{HH} 3.3 Гц, 3H, CHCH₃), 1.23 т (3H, CH₃), 1.97 м (2H, CH₂), 2.24 м (1H, CH), 2.53 м (2H, CH₂), 3.79 дд (1H, J_{HH} 5.1 Гц, J_{PH} 10.2 Гц, CHN), 4.12 к (2H, CH₂O), 5.12 м (2H, PhCH₂O), 7.33 м (5H, Ph).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃; δ, м. д.) : 55.3, 53.9 (~13%).

Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD; δ, м. д.) : 14.5, 18.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 21.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 23.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.5 Гц), 27.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 29.2 ($^2J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 56.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.1 Гц), 62.0, 67.9, 128.8 (2C), 129.0, 129.5 (2C), 138.2, 159.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 173.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.7 Гц).

Найдено, %: C, 55.03, 55.13; H, 7.03, 6.90; P, 8.39, 8.34. C₁₇H₂₆NO₆P. Вычислено, %: C, 54.98; H, 7.06; P, 8.34.

1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-(этилоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота (29ф).

Выход 49.4%. Т. пл. 110-112°С. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 7/1) 0.20.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ, м. д.) : *0.78 д (J_{HH} 6.3 Гц, 3H, CHCH₃), 0.90 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3H, CHCH₃), 0.93 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3H, CHCH₃), 1.22 т (3H, CH₃), 1.55 м (2H, CH₂), 1.69 м (1H, CH), 2.02 м (2H, CH₂), 2.58 м (2H, CH₂), 4.01 м (1H, CHN), 4.12 к (2H, CH₂O), 5.10 с (уширен., 2H, PhCH₂O), 5.15 д (J_{HH} 10.6 Hz, 1H, NH), 7.32 м (5H, Ph), 9.69 с (уширен., 1H, POOH).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃; δ, м. д.) : 55.7, *54.3 (~11%).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃; δ, м. д.) : 14.1, 21.0, 21.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.6 Гц), 23.4, 24.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 26.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 36.2, 47.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.5 Гц), 61.0, 67.2, 128.0 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 136.2, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 172.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.4 Гц).

Найдено, %: C, 55.94, 55.87; H, 7.42, 7.47; P, 8.19, 8.14. C₁₈H₂₈NO₆P. Вычислено, %: C, 56.10; H, 7.32; P, 8.04.

1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-(этилоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота (29х).

Выход 50.3%. Т. пл. 129-131°С. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 4/1) 0.13.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD ; δ , м. д.): 0.90 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц, 3H, CH_3), 0.96 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц, 3H, CH_3), 1.21 т (3H, CH_3), 1.24 т (3H, CH_3), 1.56 м (2H, CH_2), 1.70 м (2H, CH_2), 2.16 м (1H, CH), 2.82 м (1H, CH), 3.94 м (1H, CHN), 4.12 к (2H, OCH_2), 5.11 м (AB, 2H, OCH_2Ph), 7.34 м (5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.): 50.1, 49.1 (8%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 ; δ , м. д.): 14.4, 19.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 19.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Гц), 21.3, 23.8, 25.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 30.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.0 Гц), *30.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.8 Гц), 36.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.6 Гц), 36.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.9 Гц), 61.9, 67.8, 128.7 (2C), 129.0, 129.5 (2C), 138.4, 158.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 177.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц).

Найдено, %: C, 56.97, 57.04; H, 7.70, 7.63; P, 7.88, 7.73. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 7.57; P, 7.75.

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метилбутил-2-(этилоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота (29ц).

Выход 48.5%. Т. пл. 103-105°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 5/1) 0.2.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 0.91 т (3H, CH_3), 1.00 т (3H, CH_3), 1.15-1.45 м (8H, $\text{CH}_2 + 2\text{CH}_3$), 1.70 м (1H, CH), 2.01 м (1H, CH), 2.22 м (1H, CH), 2.84 м (1H, CH), *3.89 м (1H, CHN), 3.99 м (1H, CHN), 4.11 к (2H, OCH_2), 5.13 м (AB, 2H, OCH_2Ph), 5.32 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц, 1H, NH), 7.34 м (5H, Ph), 9.64 с (ушир., 1H, POOH).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; δ , м. д.): 0.88 т (3H, CH_3), 0.96 т (3H, CH_3), 1.05-1.40 м (8H, $\text{CH}_2 + 2\text{CH}_3$), 1.67 м (1H, CH), 1.96 м (1H, CH), 2.13 м (1H, CH), 2.80 м (1H, CH), *3.78 д (ушир., $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц, 1H, CHN), 3.94 д (ушир., $^2J_{\text{PH}}$ 9.8 Гц, 1H, CHN), 4.08 к (2H, OCH_2), 5.08 м (AB, 2H, OCH_2Ph), 7.30 м (5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; δ , м. д.): 49.7,

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6) δ : 46.7 (~25%), 46.2 (~67%), 45.6 (~4%), 45.4 (~4%).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 10.8 д ($^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 11.5, 14.0, 15.5, *16.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 18.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц), *18.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), *24.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 26.9 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 30.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.6 Гц), 33.3, *33.7, *34.1, 52.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 104.3 Гц), *53.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 103.9 Гц), *54.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.9 Гц), *55.1 ($^1J_{\text{PC}}$ 94.9 Гц), 60.0, 65.3, 127.4 (2C), 127.7, 128.3 (2C), 137.2, 156.7 ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 175.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц).

Найдено, %: C, 57.03, 56.93; H, 7.77, 7.73; P, 7.85, 7.81. $C_{19}H_{30}NO_6P$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 7.57; P, 7.75.

4.5. Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов.

4.5.1. Общая процедура синтеза *N*-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (28, 29).

1. К раствору алкилкарбамата (5.0 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) при комнатной температуре добавили при перемешивании трифторуксусную кислоту (2.5-6.0 ммоль) и затем медленно по каплям соответствующий ацеталь (2.5 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 3-10 часов, за ходом реакции наблюдали с использованием метода ТСХ. Реакционную смесь упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира или гексана и после перекристаллизации из смеси эфир-спирт выделили соответствующие *N,N'*-алкилиденбискарбаматы (24,25) или этиловый эфир β -(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакриловой кислоты (44).

***N,N'*-Изоамилиден-бис(этилкарбамат) (24б).**

Выход 67%. Т. пл. 129-130°C (Т. пл. 203-204°C, см. предыдущую главу). ТСХ : R_f { $CHCl_3/CO(CH_3)_2 = 4/1$ } 0.7. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$; δ , м. д.) : 0.90 д (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 6.6 Гц), 1.21 т (6H, CH_3), 1.52-1.81 м (3H, $CHCH_2$), 4.08 к (4H, CH_2O), 4.97 с (уширен.) (1H, CH), 5.50 с (уширен.) (2H, NH). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$; δ , м. д.) : 0.80 д (6H, CH_3), 1.10 т (6H, CH_3), 1.30-1.55 м (3H, $CHCH_2$), 3.60-4.05 к (4H, CH_2O), 5.04 м (1H, CH), 7.17 д (2H, NH, $^3J_{HH}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$; δ , м. д.) : 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 22.2 ($\underline{C}H_3CH$), 24.1 ($\underline{C}HCH_3$), 43.5 ($\underline{C}H_2CH$), 57.8 ($\underline{C}HN$), 59.5 ($\underline{C}H_2O$), 155.1 ($C=O$). MS-спектр: $m/z=247$ (<1%) $[M+H]^+$; 189 (100%) $CH^+(NHC(O)OCH_2CH_3)_2$, 158 (51%) $(CH_3)_2CHCH_2CH^+NHC(O)OCH_2CH_3$. Найдено, %: C 53.48, 53.39; H 9.09, 9.11; N 11.11, 11.16. $C_{11}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 53.64; H 9.00; N 11.37.

***N,N'*-2-Фенил-этилиденбис(этилкарбамат) (24в).**

Выход 61%. Т. пл. 155-156°C. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.7. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.) : 1.25 т (6H, 2CH₃), 3.18 м (2H, CH₂Ph), 4.13 к (4H, CH₂O), 5.21 м (1H, CHN), 5.56 м (2H, 2NH), 7.28 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆; δ, м. д.) : 1.10 т (6H, 2CH₃), 2.84 д (2H, CH₂CH, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.91 к (4H, CH₂O), 5.10 т (1H, CHN), 7.23 м (5H, Ph). 7.47 д (уширен.) (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.) : 14.4, 40.1, 61.0, 126.8, 128.6, 129.3, 136.5, 155.6 (C=O). Найдено, %: С 60.21, 60.13; Н 7.11, 7.17; N 10.15, 10.04. C₁₄H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 59.99, Н 7.19, N 9.99.

***N,N'*-Этилиденбис(бензилкарбамат) (25б).**

Выход 71%. Т. пл. 200-201°C. Т. пл. лит. 203-204°C [115]. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.8.

***N,N'*-2-Бензилокси-этилиденбис(бензилкарбамат) (25ж).**

Выход 53%. Т. пл. 111-112°C. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂ = 4/1} 0.6. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆; δ, м. д.) : 3.47 д (2H, OCH₂CH, ³J_{HH} 6.4 Гц), 4.47 с (уширен.) (2H, 2H, OCH₂Ph), 5.01 с (уширен.) (4H, 2C(O)OCH₂Ph), 5.28 т (1H, CHCH₂O, ³J_{HH} 6.4 Гц), 7.32 м (15H, 3Ph), 7.68 д (2H, 2NH, ³J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆; δ, м. д.) : 58.8, 65.4, 70.2, 72.0, 127.5, 127.8, 128.2, 128.3, 136.9, 138.2, 155.2 (C=O). Найдено, %: С 68.94, 69.04; Н 5.96, 6.00; N 6.24, 6.33. C₂₅H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С, 69.11; Н 6.03; N 6.45.

Этиловый эфир β-(*N*-бензилоксикарбонил)-аминоакриловой кислоты (44).

Выход 47%. Т. пл. 115-116°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 7/1) ~ 0.5. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.) : 1.25 т (3H, CH₃), 4.16 к (2H, CH₂O), 5.19 с (уширен.) (2H, PhCH₂O), 5.36 д {1H, CHC(O), ³J_{HH} 14.1 Гц}, 7.07 д (1H, NH, ³J_{HH} 11.9 Гц), 7.36 м (5H, Ph), 7.80 дд (1H, CHNNH, ³J_{HH} 14.1 Гц, ³J_{HH} 11.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.) : 14.2 (CH₃), 60.1 (CH₃CH₂O), 68.1(PhCH₂O), 100.1 {C(O)C_αH=}, 128.4 (2CH), 128.6(3CH), 135.1 (C), 139.4 (NHC_βH=), 152.9 (C=O), 167.3 (C=O). Найдено, %: С 62.34, 62.33; Н 6.13, 6.20. C₁₃H₁₅NO₄. Вычислено, %: С 62.64, Н 6.07.

2. Трифторуксусный ангидрид (3 ммоль) медленно по каплям добавили к перемешиваемой при комнатной температуре смеси соответствующего *N,N'*-алкилиденбискарбамата (24, 25) (3 ммоль) или β -*N*-Cbz-аминоакрилата (44) (3 ммоль) и метилфосфонистой кислоты (3 ммоль) в толуоле или хлористом метиле (3-5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3-48 часов при комнатной температуре, за ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. Полукристаллический остаток, образовавшийся после упаривания реакционной массы, распределили между насыщенным водным раствором соды (10 мл) и эфира (10мл) или смеси гексан/толуол (10/1 мл). Выделившийся из раствора алкилкарбамат отфильтровали, водную часть фильтрата отделили и подкислили до pH 1~2 и затем экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Суммарный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH/AcOH}=95/4/1$) и получили соответствующие *N*-защищенные α -аминофосфиновые кислоты (28, 29) в виде белых кристаллических веществ. Часто остаток кристаллизовался самопроизвольно или после обработки эфиром или петролейным эфиром (40/60) и целевые соединения были выделены после дополнительной кристаллизации без использования колоночной хроматографии.

1-Этилоксикарбониламино-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота (28г').

Выход 55%. Т. пл. 144-146°C. ТСХ: R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1 \sim 0.10$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$; 5:1, δ , м. д.) : δ : 0.93 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 0.97 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 1.26 т (3H, CH_3), 1.38 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 1.40-1.55 м (2H, CH_2), 1.60-1.85 м (1H, CH), 3.82 м (1H, PCH), 4.08 к (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4+\text{DMSO-d}_6$; 4:1, δ , м. д.) : 0.90 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.25 т (3H, CH_3), 1.3 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 1.35-1.6 м (2H, CH_2), 1.6-1.85 м (1H, CH), 3.7 м (1H, CH), 4.0 к (2H, CH_2), 6.9 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4+\text{DMSO-d}_6$; 4:1, δ , м. д.): 49.0. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$; 5:1, δ , м. д.): 52.0. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.) : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 14.7, 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 36.0, 49.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 59.9,

156.4. MS-спектр: $m/z=238$ (37%) $[M+H]^+$; 158 (100%)
(CH₃)₂CHCH₂C⁺HNHC(O)OCH₂CH₃. Найдено, %: C, 45.70, 45.66; H, 8.45, 8.51; N, 5.87, 5.82. C₉H₂₀NO₄P. Вычислено, %: C, 45.57; H, 8.50; N, 5.90.

1-(Этилоксикарбониламино)-2-фенилэтил-метилфосфиновая кислота (28и).

Выход 51%. Т. пл. 163-164°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 5/1) ~ 0.15. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD, 1:2; δ, м. д.) : 0.98 т (3H, CH₃), 1.33 д (3H, CH₃P, ²J_{PH} 13.7 Гц), 2.70 м (1H, один из CH₂Ph), 3.16 м (1H, второй из CH₂Ph), 3.90 к (CH₂O), 4.05 м (1H, CHP), 7.19 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃+CD₃OD, 1:2; δ, м. д.) : 51.1. 50.0 (15%). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃ + капля TFA, δ, м. д.) : 59.7. Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD; δ, м. д.) : 12.4 д (CH₃P, ¹J_{PC} 90.9 Гц), 14.9 (CH₃), 34.5 (CH₂Ph), 53.8 д (PCHN, ¹J_{PC} 108.6 Гц), 62.1 (OCH₂CH₃), 127.6 (CH), 129.4 (2CH), 130.2 (2CH), 139.0 д (C, ³J_{PC} 13.4 Гц), 158.7 д (C=O, ³J_{PC} 3.3 Гц). Найдено, %: C 53.01, 52.93; H 6.93, 6.95; P 11.53, 11.78. C₁₂H₁₈NO₄P. Вычислено, %: C 53.14, H 6.69, P 11.42%.

1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-метилфосфиновая кислота (29в').

Выход 53%. Т. пл. 119-120°C. Т. пл. лит. 121-122°C.[6] ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) ~ 0.15. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.) : 1.33 дд (3H, CH₃CH, ³J_{HH} 7.1 Гц, ³J_{PH} 15.0 Гц), 1.42 д (3H, CH₃P, ²J_{PH} 15.4 Гц), 3.99 м (1H, CHN), 5.09 м (2H, CH₂Ph), 5.37 д (1H, NH, ³J_{HH} 9.7 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.56 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м. д.): 54.8. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.) : 12.4 д (¹J_{PC} 93.3 Гц), 13.9, 46.0 д (¹J_{PC} 107.6 Гц), 67.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 136.1, 155.9 д (³J_{PC} 5.1 Гц).

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-бензилокси-этил-метилфосфиновая кислота (29ч).

Выход 53%. Т. пл. 98-99°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) ~ 0.10. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD+DMSO-d₆, 4:1; δ, м. д.) : 1.47 д (3H, CH₃P, ²J_{PH} 14.2 Гц), 3.79 д (1H, один из OCH₂CHP, ³J_{PH} 10.8 Гц), 3.81 д (1H, второй из OCH₂CHP, ³J_{PH} 9.3 Гц), 4.17 дт (1H, CHP, ²J_{PH} 14.2 Гц), 4.55 с (уширен.), (2H, OCH₂Ph), 5.14 с (уширен.), {2H, C(O)OCH₂Ph}, 7.34 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ³¹P (CD₃OD+DMSO-d₆, 4:1; δ, м. д.) : 49.0. Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD+DMSO-d₆, 4:1; δ, м. д.) : 13.8 д (CH₃P, ¹J_{PC} 92.2

Гц), 53.0 д (PCHN, $^1J_{PC}$ 104.7 Гц), 67.7, 69.0 д (PCH $\underline{C}$ H $\underline{2}$, $^2J_{PC}$ 7.0 Гц), 74.0, 128.8, 128.9, 129.1, 129.5, 129.6, 138.3, 139.4, 158.5 д (C=O, $^3J_{PC}$ 5.0 Гц). Найдено, %: С 59.31, 59.43; Н 6.23, 6.15; Р 8.73, 8.67. C₁₈H₂₂NO₅P. Вычислено, %: С 59.50, Н 6.10, Р 8.52%.

1-(Бензилоксикарбониламино)-2-(этилоксикарбонил)-этил-метилфосфиновая кислота (29ш).

Выход 68%. Т. пл. 97-98°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 5/1) ~ 0.2. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃, δ , м. д.) : 1.18 т (3H, CH₃), 1.48 д (3H, CH₃P, $^2J_{PH}$ 14.0 Гц), 2.66 м {1H, один из CH₂C(O)}, 2.77 м {1H, второй из CH₂C(O)}, 4.11 к (2H, CH₂O), 4.39 м (1H, CHP), 5.10 с (ушир.) (2H, PhCH $\underline{2}$ O), 5.63 м (1H, NH), 7.32 м (5H, Ph), 8.00 с (широкий) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃, δ , м. д.) : 53.6, 52.4 (13%). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м. д.) : 12.8 д (CH₃P, $^1J_{PC}$ 92.6 Гц), 14.0 (CH₃), 33.4 {CH $\underline{2}$ C(O)}, 47.6 д (PCHN, $^1J_{PC}$ 110.2 Гц), 61.1 (CH₃ $\underline{C}$ H $\underline{2}$ O), 67.2 (Ph $\underline{C}$ H $\underline{2}$ O), 128.0 (2CH), 128.2 (1CH), 128.5 (2CH), 136.1 (1C), 155.8 (C=O), 170.3 д (C=O, $^3J_{PC}$ 11.7 Гц). Найдено, %: С 50.92, 50.93; Н 6.23, 6.32; Р 9.52, 9.68. C₁₄H₂₀NO₆P. Вычислено, %: С 51.07, Н 6.12, Р 9.41%.

ВЫВОДЫ

1. Предложена “*one-pot*” процедура постадийного образования двух Р-С связей путем последовательного присоединения образующихся *in situ* силиловых эфиров трехвалентного фосфора к разноименным активированным непердельным соединениям.

2. Разработана новая методика синтеза *N*-защищенных α -аминофосфиновых кислот с использованием карбаматов в уксусном ангидриде при комнатной температуре.

3. Впервые обнаружены, выделены и охарактеризованы *N,N'*-алкилиденбискарбаматы в качестве стабильных интермедиатов реакции.

4. Показано влияние строения бискарбаматов и Р(О)Н компонента, а также кислотного катализатора на взаимодействие бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями.

5. Предложен механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, включающий первоначальную стадию образования бискарбаматов. Показано, что связь фосфор-углерод формируется в результате нуклеофильной атаки атома ацетилоксипроизводного трехвалентного фосфора на положительно заряженный атом углерода иминиевого катиона, генерируемых *in situ* в условиях реакции.

6. Впервые синтезированы труднодоступные *N*-защищенные псевдо- α,α' -дипептиды путем амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в органических растворителях при комнатной температуре.

СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1. Структурная аналогия фосфиновых кислых псевдодипептидов по отношению к природным α, α' -дипептидам.....	38
Рисунок 2. Зависимость содержания продукта (28г) реакции в реакционной смеси (соотношение интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции и кислотного катализа в уксусном ангидриде: (1) - п-толуолсульфокислота (2 мол.%), (2) – трифторуксусная кислота (10 мол.%), (3) – в отсутствие катализатора.....	48
Рисунок. 3. Зависимость доли продукта реакции (28г) в реакционной смеси (соотношения интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции при разбавлении толуолом в соотношении (1:1) в: (1) - уксусном ангидриде, (2) - смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты и (3) - в уксусной кислоте.....	50
Рисунок. 4. ^{31}P ЯМР-спектр метилфосфонистой кислоты в ацетилхлориде через 1 час.....	52
Рисунок 5. ^{31}P NMR спектр реакционной смеси метилфосфонистой кислоты и N, N' -пропилиден-бис(бензилкарбамата) после добавления TFАА (1:1:1) и перемешивания в толуоле в течение 4 часов на холоду.....	59

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабачник, М.И. Новый метод синтеза α -аминофосфиновых кислот / М.И. Кабачник, Т.Я.Медведь // Докл. АН СССР. – 1952, Т. 83, № 45. – С. 689-682.
2. Fields, E.K. The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids / E.K. Fields // J. Am. Chem. Soc. – 1952, V. 74. – P. 1528-1531
3. Chalmers, M.E. The synthesis of ammo-substituted phosphonic acids. III / M.E. Chalmers, G.M. Kosolapoff // J. Am. Chem. Soc. – 1953, V. 75. – P. 5278-5280
4. Moedritzer, K. The direct synthesis of α -aminomethylphosphonic acids. Mannich-type reactions with orthophosphorous acid / K. Moedritzer, R.R. Iran // J. Org. Chem. – 1966, V. 31 (5). – P. 1603-1607.
5. Петров, К.А. Изучение взаимодействия дибензилфосфиноксида и дибутилфосфита с формальдегидом и диэтиламином / К.А. Петров, В.А. Чаузов, Т.С. Ерохина // Журн. Общ. Химии. – 1975, Т. 45, Вып. 4. – С. 737 -744.
6. Gancarz, R. Unexpected products in a Kabachnik-Fields synthesis of aminophosphonates. / R.Gancarz // Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1993, V. 83. – P. 59-64.
7. Gancarz, R. On the reversibility of hydroxyphosphonate formation in the Kabachnik-Fields reaction. / R. Gancarz, I. Gancarz, U. Walkowiak // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1995, V. 104. – P. 45-52.
8. Gancarz, R. Failure of aminophosphonate synthesis due to facile hydroxyphosphonate – phosphate rearrangement / R. Gancarz, I. Gancarz // Tetrahedron Lett. – 1993, V. 34 (1). – P. 145-148.
9. Крутиков, В.И. О влиянии основности аминов на механизм реакции Кабачника-Филдса / В.И. Крутиков, А.Н. Лаврентьев, Е.В. Сухановская // Журн. Общ. Химии. – 1991, Т. 61, вып.6. – С. 1321-1325.
10. Крутиков, В.И. Краун-эфиры в реакции Кабачника-Филдса / В.И. Крутиков, Е.В. Сухановская, И.А. Царькова // Журн. Общ. Химии. – 1992, Т. 62, Вып. 12. – С. 2708-2712.

-
11. Крутиков, В.И. Закономерности фрагментации диалкил-*R*-амино-*R*-метилфосфонатов при электронном ударе / В.И. Крутиков, Е.В. Сухановская, Т.Д. Черменская, В.М. Аданин // Журн. Общ. Химии. – 1993, Т. 63, Вып.8. – С. 1776-1779.
 12. Галкина, И.В. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса. V. Влияние природы гидрофосфорильного соединения на механизм реакции Кабачника-Филдса / И.В. Галкина, В.И. Галкина, Р.А. Черкасов // Журн. Общ. Химии. – 1998, Т. 68 (9). – С. 1469-1476.
 13. Boduszek, B. 1-Aminophosphonic acids and esters bearing heterocyclic moiety. Part 2.1 Pyridine, pyrrole and imidazole derivatives / B. Boduszek // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1996, V. 113. – P. 209-218.
 14. Gancarz, R. Alkylating properties of dialkyl phosphites / R. Gancarz // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1994, V. 92. – P. 193-199.
 15. Крутиков, В.И. Особенности поведения некоторых аминотетразолов в реакции Кабачника-Филдса / В.И. Крутиков, А.Л. Коваленко, Е.В. Сухановская // Журн. Общ. химии. – 1991, Т. 61, вып. 1. – С. 257-258.
 16. Mury, G. A simple and general method for asymmetric synthesis of α -aminophosphonic acids / G. Mury, J. Royer, H.-A. Husson // Tetrahedron Lett. – 1992, V. 33 (41). – P. 6127-6130.
 17. Finet, J.-P. Synthesis of 3-amino-2-oxo-1,2-oxaphospholanes and 3-amino-2-oxo-1,2-oxaphosphorinanes. / J.-P. Finet, C. Frejavile, R. Lauricella, F. LeMoigne, P. Stipa, P. Tordo // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1993, V. 81. – P. 17-25.
 18. Kantoci, D. Synthesis of aminobisphosphonate / D. Kantoci, J.K. Danike, W.J. Wechter // Synth. Commun. – 1996, V. 26 (10). – P. 2037-2043.
 19. Baylis, E.K. 1-Aminoalkylphosphonous acids. Part 1. Isosteres of the protein amino acids. / E.K. Baylis, C.D. Campbell, J.G. Dingwall // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. – 1984. – P. 2845-2853.

-
20. Рожко, Л.Ф. Метод синтеза фосфиновых кислот на основе гипофосфитов. III. Синтез α -гидроксифосфиновых кислот / Л.Ф. Рожко, В.В. Рагулин // Журн. Общ. химии. – 2004, Т.74 (7). – С. 1177-1181.
21. Hamilton, R. A highly convenient route to optically pure α -aminophosphonic acids / R. Hamilton, B. Walker, B. J. Walker // Tetrahedron Letters. – 1995, V. 36 (25). – P. 4451-4454.
22. McCleery, P.P. Synthesis of 1-aminoalkylphosphinic acids. Part 2. An alkylation approach. / P.P. McCleery, B. Tuck // J. Chem. Soc., Perkin Trans I. – 1989. – P. 1319-1329.
23. Huber, J.W. Synthesis of aminoalkanephosphonic acids from ureidoalkanephosphonates / J.W. Huber, M. Middlebrooks // Synthesis. – 1977, № 12. – P. 883-884.
24. Oleksyszyn, J. Guanidinophosphonic acids / J. Oleksyszyn, R. Tyka, P. Mastalerz // Synthesis. – 1977, № 8. – P. 571-572.
25. Kudzin, Z.H. Synthesis of 1-aminoalkanephosphonates via thiouredidoalkanephosphonates / Z.H. Kudzin, W.J. Stec // Synthesis. – 1978, № 6. – P. 469-472.
26. Oleksyszyn, J. Direct synthesis of 1-aminoalkanephosphonic and 1-aminoalkanephosphinic acids from phosphorus trichloride or dichlorophosphines / J. Oleksyszyn, R. Tyka, P. Masalerz // Synthesis. – 1978, №6. – P. 479-480.
27. Oleksyszyn, J. Phosporanalogue von Aminosäuren und Peptiden: Phosphon- und Phosphinanalogue von Cycloleucin / J. Oleksyszyn, M. Soroka, J. Rachon // Chimia. – 1978, V. 32(7). – P. 253-255.
28. Oleksyszyn, J. 1-N-Alkylaminoalkanephosphonic and 1-N-alkylaminoalkylphenylphosphinic acids / J. Oleksyszyn // Synthesis. – 1980, № 9. – P. 722-724.
29. Oleksyszyn, J. New phosphonic analogs of aspartic and glutamic acid by amidoalkylation of trivalent phosphorus chlorides with ethyl acetoacetate or ethyl levulinate and ethyl carbamate / J. Oleksyszyn, E. Gruszecka, P. Kafarski, P. Mastalerz // Monatshefte für Chemie. – 1982, V. 113 (59). – P. 59-71.

-
30. Oleksyszyn, J. Aminomethanephosphonic acid and its diphenyl ester / J. Oleksyszyn, L. Subotkowska // *Synthesis*. – 1980, №11. – P. 906
31. Soroka, M. Comments on the synthesis of aminomethylphosphonic acid / M. Soroka // *Synthesis*. – 1989, №7. – P. 547-548
32. Yuan, C. Studies on organophosphorus compounds XLVII: Acetyl chloride – a versatile reagent for the synthesis of 1-aminoalkyl- and amino(aryl)methylphosphonic acid derivatives / C.Yuan, S.Chen, G. Wang // *Synthesis*. – 1991, № 6. – P. 490-493.
33. Yuan, C. Studies on organophosphorus compounds; XLVI. A facile and direct route to dialkyl 1-(benzyloxycarbonylamino)alkylphosphonates and dialkyl or diphenyl α -(benzyloxy-carbonylamino)benzylphosphonates / C. Yuan, G. Wang, S. Chen // *Synthesis*. – 1990, № 6. – P. 522-524.
34. Chen, S. A general method for the synthesis of *N*-protected α -aminoalkylphosphinic acids / S. Chen, J.K. Coward // *Tetrahedron Letters*. – 1996, V.37 (25). – P. 4335-4338.
35. Chung, S.-K. Asymmetric synthesis of α -aminophosphonates via diastereoselective addition of phosphate to chiral imine derivatives / S.-K. Chung, Dog-Ho Kang // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1996, V.7(1). – P.21-24.
36. Oleksyszyn, J. Amidoalkylation of phosphorous acid / J. Oleksyszyn, E. Gruszecka // *Tetrahedron letters*. – 1981, V.22 (36). – P. 3537-3540.
37. Рожко, Л.Ф. α -Гидрокси- α -аминофосфиновые кислоты. I. Синтез нового аналога фенилглицина и его энантиомеров / Л.Ф. Рожко, В.В. Рагулин // *Журн. Общ. химии*. – 2005, Т.75, (4). – С. 571-574.
38. Gilbert, E. An improved synthesis of symmetrical *N,N'*-Alkylidene-bis-amides / E. Gilbert // *Synthesis*. – 1972, №1. – P. 30-32.
39. Gilbert, E. Tetraamides derived from dialdehydes / E.Gilbert // *Synthesis*. – 1972, №3. – P. 136-138.
40. Soroka, M. The synthesis of 1-aminoalkylphosphinic acids. A revised mechanism of the reaction of phosphorus trichloride, amides, and aldehydes or ketones in acetic acid (Oleksyszyn Reaction) / M. Soroka // *Liebigs. Ann. Chem.* – 1990. – P. 331-334.

-
41. Matziari, M. Shortcut to Fmoc-protected phosphinic pseudodipeptidic blocks / M. Matziari, A. Yiotakis // *Organic Letters*. – 2005, V.7(18). – P. 4049-4052.
42. Queffelec, C. Synthesis of P,N-heterocycles from ω -amino-H-phosphinates: conformationally restricted α -amino acid analogs / C. Queffelec, P. Ribiere, J.-L. Montchamp // *J. Org. Chem.* – 2008, V.73. – P. 8987-8991.
43. Goldeman, W. Preparation of dialkyl 1-(alkylamino)alkylphosphonates, alkyl[1-(alkylamino)alkyl]phosphinates and [1-(alkylamino)alkyl]diphenylphosphine oxides via 'in situ' generated iminium ions / W. Goldeman, M. Soroka // *Synthesis*. – 2010, №14. – P. 2437-2445.
44. Gilmor, W.F. Synthesis of an optically active α -aminophosphonic acid / W.F. Gilmor, H.A. McBride // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972, V. 94. – P. 4361.
45. Smith III, A.B. Enantioselective synthesis of diverse α -amino phosphonate diesters / A.B. Smith III, K.M. Yager, C.M. Taylor // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995, V.117. – P.10879-10888.
46. Кухарь, В.П. Асимметрический синтез фтор- и фосфорсодержащих аналогов аминокислот / В.П. Кухарь, Н.Ю. Свистунова, В.А. Солоденко, В.А. Солошонок // *Успехи химии*. – 1993, Т.62 (3). – С. 284-302.
47. Черкасов, Р.А. Реакция Кабачника-Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма / Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // *Успехи химии*. – 1998, Т. 67 (10). – С. 940-968
48. Пудовик, А.Н. Присоединение диалкилфосфористых кислот к иминам. Новый метод синтеза эфиров аминоксифиновых кислот / А.Н.Пудовик // *Докл. АН СССР*. – 1952, Т. 83, №6. – С. 865-868.
49. Коновалова, И.В. Реакция Пудовика / И.В. Коновалова, Л.А. Бурнаева. – Казань: Изд-во КГУ, 1991. – С. 146.
50. Пудовик, А.Н. Реакции этилового эфира N,N-(п-метоксибензаль)-п-аминобензойной кислоты с диалкиловыми эфирами фосфористой кислоты / А.Н. Пудовик, Р.Р. Шагидуллин, В.К. Хайруллин, И.И. Вандюкова, А.В. Чернова, М.А. Пудовик // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 1996, № 5,. – С. 1301-1302.

-
51. Finnociaro, P. 1-Amino-1-arylmethyl phosphonic acid derivatives. Syntheses, characterization and complexing properties. / P. Finnociaro, S. Failla // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 109-110. – P. 189-192.
52. Soroka, M. Tritylamine (triphenylmethylamine) in organic synthesis; I. The synthesis of N-(triphenylmethyl)alkaneimines, 1-(triphenylmethylamino) alkylphosphonic esters, and 1-aminoalkylphosphonic acids and esters / M. Soroka, J. Zygmunt // *Synthesis*. – 1988, № 5. – P. 370-372.
53. Jiao, X.-Y. A novel synthetic route to 1-aminoalkylphosphonic acids / X.-Y. Jiao, C. Verbruggen, M. Borloo, W. Bolaert, A. De Groot, R. Dommissie, A. Haemers // *Synthesis*. – 1994, № 1. – P.23-24.
54. Cristau, H.-J. Synthesis of new α or γ -functionalized hydroxymethylphosphonic acid derivatives / H.-J. Cristau, A. Herve, D. Virieux // *Tetrahedron*. – 2004, V. 60. – P.877-884.
55. Рагулин, В.В. «One pot» синтез α -аминофосфиновых кислот / В.В. Рагулин // *Журн. Общ. химии*. – 2004, Т.74 (1). – С.154-156
56. Osthaus, N.P. Synthesis and NMR-spectroscopical studies of fluorinated arylmethyl-phosphonic acid derivatives. / N.P. Osthaus, G. Hagele // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V.111. – P. 160.
57. Gruss, U. Fluorinated N-arylaminoarylmethanephosphonic acids and bisfunctional derivatives. / U. Gruss, G. Hagele // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 111. – P. 159.
58. Gruss, U. Synthese von fluorierten N-arylamino-arylmethanphosphonsauredialkylestern / U. Gruss, G. Hagele // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1994, V. 97. – P. 209-221.
59. Zhu, S.-Z. Synthesis of novel α -(N-pentafluorophenylamino) benzylphosphonates and phosphonic acids. / S.-Z. Zhu, B. Xu, J. Zhang, Ch. Qin // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 112. – P. 219-224.

-
60. Maier, L. Organic phosphorus compounds 94¹ preparation, physical and biological properties of aminoarylmethylphosphonic - and -phosphonous acids. / L. Maier, P.J. Diel // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1991, V. 57. – P. 57-64.
61. Chen, R.-Y. Synthesis and antitumor activity of novel α -substituted aminomethylphosphonates / R.-Y. Chen, L.-J. Mao // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1994, V. 89. – P. 97-104.
62. Green, D. The synthesis and FAB mass analysis of *O,O*-dialkyl 1-benzylaminobenzylphosphonates, precursors of important structural units in anti-thrombotic tripeptides. / D. Green, S. Elgendy, G. Patel, E. Skordalakes, W. Husman, V.V. Kakkar, J. Deadman // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 118. – P. 271-291.
63. Van der Laan, A.C. An approach towards the synthesis of oligomers containing a N-2-hydroxyethyl-aminomethylphosphonate backbone: a novel PNA analogue / A.C. Van der Laan, R. Stromberg, J.H. Van Boom, E. Kuyl-Yehekiely, V.A. Efimov, O.G. Chakhmakhcheva // *Tetrahedron Lett.* – 1996, V. 37 (43). – P. 7857-7860.
64. Aksinenko, A.Yu. The easy P-C-bond cleavage of fluorinated phosphine oxide. / A.Yu. Aksinenko, A.N. Pushin, V.B. Sokolov // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1993, V. 84. – P. 249-251.
65. Boduszek, B. The acidic cleavage of pyridylmethyl(amino)phosphonates. Formation of the corresponding amines / B. Boduszek // *Tetrahedron.* – 1996, V. 52 (38). – P. 12483-12494.
66. Failla, S. One-pot synthesis of 1-(2-aminoethyl)-pyridyl-1-aryl methyl phosphinic acid monomethyl esters / S. Failla, P. Finocchiaro, G. Hagele // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 114. – P. 83-90.
67. Bligh, S.W.A. α -Aminophosphinate monoesters in one step. / S.W.A. Bligh, C.M. McGrath, S. Failla, P. Finocchiaro // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1996, V. 118. – P. 189-194.
68. Хайруллин, В.К. Реакция этилового эфира N,N-пиридин-3-аль-пара-аминобензойной кислоты с некоторыми кислотами фосфора и тиогликолевой

кислотой / В.К. Хайруллин, А.Н. Пудовик // Журн. Общ. химии. – 1994, Т. 64, Вып. 5. – С. 745-747.

69. Cottier, L. Synthesis of 1-aminoalkanephosphonic acids derivatives containing furan moiety. Part II: First synthesis of (2-furyl)aminomethanephosphonic acid / L. Cottier, G. Descotes, G. Gonera, G. Grabowski, J. Lewkowski, R. Skowrinski // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1996, V. 118 (1). – P. 181-188

70. Boduszek, B. The cleavage of 1-amino-2'-nitrobenzylphosphonates in a basic medium. Formation of the 3-amino-2,1-benzisoxazole derivatives / B. Boduszek, A. Halama, J. Zon // Tetrahedron. – 1997, V. 53 (33). – P. 11399-11410.

71. Gajda, T. An efficient synthesis of diethyl 1-aminoalkylphosphonate hydrochlorides via the intermediate diethyl 1-azidoalkylphosphonates / T. Gajda, M. Matusiak // Synth. Commun. – 1992, V. 22 (15). – P. 2193-2203.

72. Gajda, T. Diethyl 1-azidoalkylphosphonates as useful intermediates: preparation of diethyl 1-aminoalkylphosphonate hydrochlorides / T. Gajda, M. Matusiak // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1993, V. 77. – P. 192.

73. Gajda, T. A convenient synthesis of *O*-ethyl-1-aminoalkylphosphinates / T. Gajda // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1993, V. 85. – P. 59-64.

74. Gajda, T. Enantioselective synthesis of diethyl 1-hydroxyalkylphosphonates via oxazaborolidine catalyzed borane reduction of diethyl α -ketophosphonates / T. Gajda // Tetrahedron: Asymmetry. – 1994, V. 5 (10). – P. 1965-1972.

75. Дятлова, Н.М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н.М. Дятлова, В.Я. Темкина, К.И. Попов – Химия. Москва, 1988. – С. 544.

76. Кабачник, М.И. Фосфорорганические комплексоны. / М.И. Кабачник, Т.Я. Медведь, Н.М. Дятлова, О.Г. Архипова, М.В. Рудомино // Успехи химии. – 1968, Т. 37. – С. 1161-1191.

77. Кабачник, М.И. Фосфорорганические комплексоны* / М.И. Кабачник, Т.Я. Медведь, Н.М. Дятлова, М.В. Рудомино // Успехи химии. – 1974, Т. 43. – С. 1554-1574.

-
78. Bligh, S.W.A. First structural characterisation of an amino phosphonate monoester metal complex. / S.W.A. Bligh, N. Choi, S. Failla, P. Finocchiaro, A. Il'yassov, M. Libertini, C.M. McGrath, M. McPartlin, T. Woodroffe // J. Chem. Soc., Dalton. Trans. – 1994. – P. 3333-3334.
79. Jagodic, S.V. Synthesis and physical properties of a novel aminophosphonic acid as an extracting agent for metals / S.V. Jagodic, M.J. Herak // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1970, V. 32 (4). – P. 1323-1332.
80. Гарифзянов, А.Р. Экстракция золота (III) α-аминофосфонатами / А.Р. Гарифзянов, Е.Ю. Микрюкова, В.Ф. Торопова // Журн. Общ. Химии. – 1991, Т. 61, вып. 6. – С. 1346-1348.
81. Гарифзянов, А.Р. Кислотно-основные и экстракционные свойства фосфорилированных алкиламинов / А.Р. Гарифзянов, Е.Ю. Микрюкова, В.Ф. Торопова // Журн. Общ. Химии. – 1991, Т. 61, вып. 6. – С.1342-1346.
82. Антипин, И.С. (-)O,O-Диамил-1-метил-1-[N-(1-борнил)-амино]-этилфосфонат - стереоселективный переносчик для мембранного транспорта α-окси и α-аминокислот / И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.Р. Гарифзянов, А.И. Коновалов // Докл. АН. – 1996, Т. 347, №5. – С. 626-628.
83. Antipin, I.S. Chiral α-aminophosphonates: synthesis and transport properties / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, A.R. Garifzyanov, A.I. Konovalov // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1996, V. 111. – P. 117.
84. Antipin, I.S. Calix[4]arene based α-aminophosphonates: Novel carriers for zwitterionic amino acids transport / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, E.M. Pinkhassik, N.A. Fitseva, I. Stibor, A.I. Konovalov // Tetrahedron Lett. – 1997, V. 38 (33). – P. 5865-5868.
85. Ovchinnikov, V.V. Thermochemistry of heteroatomic compounds. Part 5. Enthalpies of vaporization and solvation of tetracoordinated phosphorous derivatives / V.V. Ovchinnikov, V.V. Brus'ko, A.A. Sobanov // Termochim. Acta. – 1994, V. 233 (1). – P. 153-166.

-
86. Berlicki, L. Design, synthesis, and activity of analogues of phosphinotricin as inhibitors of glutamine synthetase / L. Berlicki, A. Obojska, G. Forlani, P. Kafarski // *J.Med.Chem.* – 2005, V. 48. – P. 6340-6349
87. Bartlett, P.A. Phosphinic acid dipeptide analogs: potent, slow-binding inhibitors of aspartic peptidases / P.A. Bartlett, W.B. Keizer // *J.Am.Chem.Soc.* – 1984, V. 106 (15). – P. 4282-4283
88. Dunkan, K. ATP-dependent inactivation and slow binding inhibition of salmonella typhimurium D-alanine: D-alanine ligase (ADP) by aminoalkylphosphinate and aminophosphonate analogs of D-alanine / K. Dunkan, C.T. Walsh // *Biochemistry.* – 1988, 27. – P. 3709-3714.
89. Fan, C. Vancomycin resistance: structure of D-alanine:D-alanine ligase at 2.3 Å resolution. / C. Fan, C. Moews, J.R. Knox // *Science.* – 1994, V. 266. – P. 439-443
90. Yotakis, A. Phosphinic peptide analogues as potent inhibitors of *Corynebacterium rathayii* bacterial collagenase / A. Yotakis, A. Lecoq, A. Nicolaou, J. Labadie, V. Dive // *Biochem.J.* – 1994, 303. – P. 323-327.
91. Yotakis, A. Cyclic Peptides with a Phosphinic Bond as Potent Inhibitors of a Zinc Bacterial Collagenase / A. Yotakis, A. Lecoq, S. Vassiliou, I. Raynal, P. Cuniasse, V. Dive // *J.Med.Chem.* – 1994, V. 37 (17). – P. 2713-2720.
92. Farrington, G.K. Design and synthesis of phosphonate inhibitors of glutamine synthetase. / G.K. Farrington, A. Kumar, F.C. Wedler // *J.Med.Chem.* – 1987, V. 30 (11). – P. 2062-2067
93. Hiratake, J. Mechanism-Based Inactivation of Glutathione Synthetase by Phosphinic Acid Transition-State Analog / J. Hiratake, H. Kato, J. Oda // *J.Am.Chem.Soc.* – 1994, V. 116 (26). – P. 12059-12060.
94. Verbruggen, C. Phosphonic acid and phosphinic acid tripeptides as inhibitors of glutathionylspermidine synthetase / C. Verbruggen, S. De Craecker, P. Rajan, X.-Y. Jiao, M. Borloo, K. Smith, A.H. Fairlamb, A. Haemers // *Bioor.Med.Chem.Lett.* – 1996, V. 6 (3). – P. 253-258.

-
95. Peyman, A. C₂-symmetric phosphinic acid inhibitors of HIV protease. / A. Peyman, K.-H. Budt, J. Spanig, B. Stowasser, D. Ruppert // *Tetrahedron Lett.* – 1992, V. 33 (32). – P. 4549-4552.
96. Peyman, A. Phosphinic Acid-Based C₂-Symmetrical Inhibitors of HIV-Protease / A. Peyman, K.-H. Budt, J. Spanig, D. Ruppert // *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* – 1993, V. 32 (12). – P. 1720-1722.
97. Gianousis, P.P. Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine aminopeptidase / P.P. Gianousis, P.A. Bartlett // *J.Med.Chem.* – 1987, V. 30 (9). – P. 1603-1609.
98. Caldwell, G.C. Phosphinic acid inhibitors of matrix metalloproteinases / G.C. Caldwell, S. Sahoo, S.A. Polo, R.R. Eversole, T.J. Lanza, S.G. Mills, L.M. Niedzwiecki, M. Izquierdo-Martin, B.C. Chang, R.K. Harrison, D.W. Kuo, T.-Y. Lin, R.L. Stein, P.L. Durette, W.K. Hagmann // *Bioorg.Med.Chem.Lett.* – 1996, 6. – P. 323-328.
99. Allen, M.C. Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analog inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond / M.C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J.M. Wood // *J.Med.Chem.* – 1989, V. 32 (7). – P. 1652-1661.
100. Krapcho, J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Mercaptan, carboxyalkyl dipeptide, and phosphinic acid inhibitors incorporating 4-substituted prolines / J. Krapcho, C. Turk, D. W. Cushman; J. R. Powell, J. M DeForrest, E.R. Spitzmiller, D.S. Karanewsky, M. Duggan, G. Rovnak // *J. Med. Chem.* – 1988, V. 31 (6). – P. 1148-1160.
101. Karanewsky, D. S. (Phosphinyloxy)acyl amino acid inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). 1. Discovery of (S)-1-[6-amino-2-[[hydroxy(4-phenylbutyl)phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-proline, a novel orally active inhibitor of ACE / D. S. Karanewsky, M.C. Badia, D.W. Cushman, J.M. DeForrest, T. Dejneka, M.J. Loots, M.G. Perri, E.W. Petrillo, J.R. Powell // *J. Med. Chem.* – 1988, V. 31 (1). – P. 204-212.

-
102. Grobelny, D. Binding energetics of phosphorus-containing inhibitors of thermolysin. / D. Grobelny, U. B. Goli, R. E. Galaray // *Biochemistry*. – 1989, V. 28. – P. 4948-4951.
103. Vincent, B. Phosphorus-containing peptides as mixed inhibitors of endopeptidase 3.4.24.15 and 3.4.24.16: effect on neurotensin degradation in vitro and in vivo / B. Vincent, V. Dive, A. Yiotakis, G. Smadja, R. Maldonado, J. P. Vincent, F. Checler // *Br. J. Pharmacol.* – 1995, V. 115 (6). – 1053-1063.
104. Goulet, J.L. Inhibition of stromelysin-1 (MMP-3) by peptidyl phosphinic acids. / J.L. Goulet, J.F. Kinneary, P.L. Durette, R.L. Stein, R.K. Harrison, M. Izquierdo-Martin, D.W. Kuo, T.-Y. Lin, W.K. Hagmann // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1994, 4. – P. 1221-1224.
105. Matthews, B.W. Structural basis of the action of thermolysin and related zinc peptidases / B.W. Matthews // *Acc. Chem Res.* – 1988, V. 21. – P. 333-340.
106. Воронков, М.Г. Синтез силиловых эфиров трехвалентного фосфора / М.Г. Воронков, Л.З. Мармур // *Журн. Общ. Химии*. – 1970, Т. 40, Вып. 9. – С. 2135-2136
107. Issleib, K. Bis(trimethylsilyl)-hypophosphit und Alkoxy-carbonylphosphonigsaure-bis(trimethylsilyl)ester als Schlüsselsubstanzen für die Synthese von Organophosphorverbindungen / K. Issleib, W. Mogelin, A. Balszuweit // *Z. Anorg. All. Chem.* – 1985, V. 530. – S. 16-28.
108. Пудовик, А.Н. Взаимодействие полных эфиров фосфорноватистой кислоты с соединениями, содержащими кратные связи / А.Н. Пудовик, Г.В. Романов, Р.Я. Назмутдинов // *Журн. Общ. Химии*. – 1979, Т. 64, Вып. 9. – С. 1942-1945.
109. Курдюмова, Н.Р. Метод синтеза фосфиновых кислот на основе гипофосфитов. II. Стирол в качестве непредельной компоненты / Н.Р. Курдюмова, Л.Ф. Рожко, В.В. Рагулин, Е.Н. Цветков // *Журн. Общ. Химии*. – 1997, Т. 67, Вып. 12. – С. 1970-1973.
110. Курдюмова, Н.Р. Метод синтеза фосфиновых кислот на основе гипофосфитов. I. Акрилаты в качестве непредельной компоненты / Н.Р.

Курдюмова, Л.Ф. Рожко, В.В. Рагулин, Е.Н. Цветков // Журн. Общ. Химии. – 1997, Т.67, Вып.12. – С. 1965-1969.

111. Дмитриев, М.Э. Метод синтеза фосфиновых кислот на основе гипофосфитов. VIII. Синтез α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот / М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин // Журн. Общ. Химии. – 2010, Т.81, Вып. 9. – С.1446-1451.

112. Georgiadis, D. A convenient method to synthesize phosphinic peptides containing an aspartyl or glutamyl aminophosphinic acid. Use of the phenyl group as the carboxyl synthon. / D. Georgiadis, M. Matziari, S. Vassiliou, V. Dive, A. Yiotakis // Tetrahedron. – 1999, V. 55. – P. 14635-14648.

113. Boyd, E.A. Synthesis of γ -Keto-substituted Phosphinic Acids from Bis(trimethylsilyl)phosphonite and α,β -Unsaturated Ketones. / E.A. Boyd, A.C. Regan, K. James // Tetrahedron Lett. – 1992, V. 33. – P. 813-816.

114. Dmitriev, M.E. New opinions on the amidoalkylation of hydrophosphorylic compounds / M.E. Dmitriev, V.V. Ragulin // Tetrahedron Lett. – 2010. V. 51. N. 19. – P. 2613-2616.

115. Дмитриев, М.Э. Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений / М.Э. Дмитриев, Е.А. Россинец, В.В.Рагулин // Журн. Общ. Химии. – 2011, Т.81, Вып. 6, – С.898-910.

116. Дмитриев, М.Э. Ацилоксипроизводные трехвалентного фосфора в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений / М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин // Журн. Общ. Химии. – 2013. Т.83. Вып. 10. – С. 1681-1687.

117. Нифантьев, Э.Е. Ацилфосфиты / Э.Е. Нифантьев, И.В. Фурсенко // Успехи химии. – 1970, Т. 39, вып. 12. – С. 2187-2216.

118. Dmitriev, M.E. Arbuzov-type reaction of acylphosphonites and N-alkoxycarbonylimine cations generated in situ with trifluoroacetic anhydride / M.E. Dmitriev, V.V. Ragulin // Tetrahedron Lett. – 2012. V. 53. N. 13. – P.1634-1636.

119. Дмитриев, М.Э. Ацетали и N,N'-алкилиденбискарбаматы в синтезе N-защищенных α -аминофосфиновых кислот / М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин // Журн. Общ. Химии. – 2012, Т.82, Вып. 11. – С. 1919-1922.

-
120. Kafarski, P. A facile conversion of aminoalkanephosphonic acids into their diethyl esters. The use of unblocked aminoalkanephosphonic acids in phosphono peptide synthesis / P. Kafarski, B. Lejczak // *Synthesis*. – 1988, № 4. – P. 307-310.
121. Chen, S. Investigations on new strategies for the facile synthesis of polyfunctionalized phosphinates: phosphinopeptide analogues of glutathionylspermidine / S. Chen, J.K. Coward // *J. Org. Chem.* – 1998, V. 63, № 3. – P. 502-509.
122. Петров, К.А. Синтез диалкилацилфосфитов и алкилацилфосфинитов / К.А. Петров, Э.Е. Нифантьев, И.И. Сопикова, В.М. Буданов // *Журн. Общ. химии*. – 1961, Т. 31, Вып. 7. – С. 2373-2377.
123. Lin, C.-H. The synthesis and hydrolysis of dimethyl acetals catalyzed by sulfated metal oxides. An efficient method for protecting carbonyl groups / C.-H. Lin, S.D. Lin, Y.-H. Yang, T. P. Lin // *Catal. Lett.* – 2001, V. 73. – P. 121-125.
124. Юркова, Л.Л. Гидротермальный синтез и каталитические свойства суперкислотного сульфатированного диоксида титана / Л.Л. Юркова, В.К. Иванов, А.С. Лермонтов, А.С. Шапорев, С.А. Лермонтов // *Журнал неорганической химии*. – 2010, Т. 55, № 5. – С. 713 - 717.